

Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Histochemisches Muster hydrolytischer Enzyme in Dysplasien und Tumoren der Brustdrüse

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

Vorgelegt von
Brigitte Klein
aus Speyer

Mainz 1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Histochemisches Muster hydrolytischer Enzyme in Dysplasien und Tumoren der Brustdrüse

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

Vorgelegt von
Brigitte Klein
aus Speyer

Mainz 1976

Fachbereichsdekan:

Prof. Dr. R. Wolf

1. Gutachter:

Prof. Dr. A. Schäfer

2. Gutachter:

Prof. Dr. R. Bässler

Tag der mündlichen

Prüfung:

20. Oktober 1976



Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
0. Einleitung	1
1. Material und Methode	3
2. Übersichtstabelle der untersuchten Fälle	4
3. Befunde	9
3.1 Mastopathia chronica fibrosa et cystica	11
3.11 Mastopathien mit zunehmender Fibrosierung	11
3.12 Mastopathien mit ausgeprägter Cystenbildung	12
3.13 Mastopathien mit ausgeprägter Epithelproliferation	14
3.14 Mastopathien mit Papillomatose und sklerosierender Adenose	15
3.2 Fibroadenome	17
3.3 Gynäkomastien	19
3.4 Carcinome	22
4. Diskussion	26
5. Zusammenfassung	40
6.0 Anhang	42
6.1 Literaturverzeichnis	42
6.2 Lebenslauf	50

0. EINLEITUNG

Dysplasien und Tumoren der Brustdrüse sind im Einsendungsgut eines Pathologischen Institutes sehr häufig. Darüber hinaus bieten bestimmte Dysplasieformen wie die proliferierende Mastopathie, die Papillomatose und sklerosierende Adenose manchmal differentialdiagnostische Schwierigkeiten bei der Abgrenzung gegenüber Carcinomen. Daher soll versucht werden, mit Hilfe des enzymhistochemischen Musters eine Charakterisierung der verschiedenen Dysplasieformen und Tumorformen durchzuführen und Kriterien herauszuarbeiten, die benigne und maligne Veränderungen kennzeichnen und gegeneinander abgrenzen.

Die Enzymhistotopochemie gestattet auf Grund einer streng spezifischen Lokalisation von Enzymaktivitäten die Darstellung von Gewebestrukturen. Sie kann als biologische Spezialfärbung betrachtet werden (MEIER-RUGE, 1966).

GOMORI (1948) konnte erstmals an Gewebeschnitten die exzessiv hohe Aktivität von alkalischer Phosphatase im Bürstensaum des proximalen Tubulus darstellen. In den Jahren von 1950 bis 1960 erbrachten viele Arbeiten ähnliche Befunde. Hier sei ein kurzer Rückblick mit wenigen Beispielen gegeben: SCHUMACHER (1956, 1957) wies auf das besondere Verteilungsmuster im Leberläppchen hin. Von GOMORI (1948), KOELLE und FRIEDENWALD (1949) wurde die Acetylcholinesterase in parasympathischen Nervenstrukturen und Muskelendplatten dargestellt. Die saure Phosphatase als lysoso-

males Leitenzym sowie die Mg^{++} - und Ca^{++} -abhängige Adenosintriphosphatase konnten als spezifische Leitenzyme muskulärer Strukturen histotopochemisch demonstriert werden (PADYKULA und HERMAN, 1955; GUTH und SAMAHA, 1970).

Den histochemischen Methoden der Enzymfärbung stehen jedoch zahlreiche Schwierigkeiten gegenüber (RUDOLPH, 1960) : Das Enzym darf durch die Art der Präparation und die nachfolgende Behandlung nicht zerstört werden. Die Niederschlagsbildung darf weder eine "falsch positive oder negative Reaktion" ergeben (PEARSE, 1952). Eine "falsch positive Reaktion" kann auftreten durch Mitreagieren anderer Substanzen, durch Änderung des pH-Bereiches oder dadurch, daß die Enzyme von ihrem ursprünglichen Sitz diffundieren und an die Zellbestandteile adsorbiert werden. Eine "falsch negative Reaktion" kann auftreten, wenn irgendwelche Faktoren die Niederschlagsbildung verhindern. Ebenso muß die Spezifität der Methode gesichert sein.

In der folgenden Arbeit soll nun das Enzymverteilungsmuster der

- alkalischen Phosphatase (a.Ph.)
- Adenosintriphosphatase (ATP-ase)
- sauerer Phosphatase (s.Ph.)
- Leucinaminopeptidase (LAP)
- unspezifischen Esterase (U.E.)

in der menschlichen Brustdrüse bei verschiedenen, in Tabelle Nr. 1 genannten Erkrankungen untersucht werden.

1. MATERIAL UND METHODE

Die enzymhistochemischen Untersuchungen wurden an 70 unausgewählten Probeexcisionen durchgeführt, die als Schnellschnitte in das Pathologische Institut eingesandt wurden. Das Gewebe wurde sofort mit Kohlesäureschnee aufgefroren und im Kryostaten geschnitten.

Die Schnittdicke betrug 12 μ . Die Kryostatschnitte wurden nach histochemischen Methoden gefärbt, die ausführlich in früheren Dissertationsarbeiten beschrieben wurden (ALLBACH, 1972; MIKA, 1972) und hier deshalb nur kurz erwähnt werden:

Alkalische Phosphatase nach GOESSNER (1958)

Adenosintriphosphatase nach VON DEIMLING (1964)

Saure Phosphatase nach GOMORI (1939)

Leucinaminopeptidase nach NACHLAS et al. (1957)

Unspezifische Esterase nach PEARSE (1972),
modifiziert nach MEIER-RUGE (1971).

2. ÜBERSICHTSTABELLE DER UNTERSUCHTEN FÄLLE

In der folgenden Übersichtstabelle (Tab. 1) ist das Untersuchungsmaterial nach Diagnosen aufgegliedert. Die histologische Differenzierung der Carcinome ist häufig schwierig, da nur selten ein histologischer Typ in reiner Form ausgeprägt ist. In der hier getroffenen Einteilung sind die Carcinome daher nach dem histologischen Typ unterteilt, der in den Präparaten vorherrschend war. Es ist durchaus möglich, daß in einem Carcinoma solidum scirrhosum auch kleinere Abschnitte eines Carcinoma solidum medullare vorhanden sind und umgekehrt.

Tabelle Nr. 1

Krankheitsbilder mit Journalnummer

Alter

I.) Mastopathia chronica fibrosa et cystica

1.) Mastopathien, bei denen die Fibrose
im Vordergrund steht

1614/73	39 J.
3135/73	58 J.
4024/73	56 J.
4892/73	45 J.
5317/73	52 J.
5548/73	49 J.
5853/73	53 J.
5854/73	53 J.
6245/73	44 J.
6685-86/73	43 J.
6886/73	50 J.
7499/73	57 J.
8228/73	45 J.
9690/73	35 J.
10616/73	48 J.
11908/73	48 J.
12945/73	28 J.

Krankheitsbilder mit Journalnummer

Alter

2.) Mastopathien, bei denen die Cystenbildung
im Vordergrund steht

5853-5854/73	56 J.
6669/73	26 J.
6685-86/73	30 J.
6819/73	51 J.
8228/73	52 J.
10500/73	45 J.
10609/73	20 J.
11373/73	50 J.
11635/73	52 J.

3.) Mastopathien, bei denen die Epithel-
proliferation im Vordergrund steht

5853-54/73	49 J.
11877/73	47 J.
13235/73	36 J.

4.) Mastopathien mit Papillomatose
und sklerosierender Adenose

10173/73	62 J.
----------	-------

II.) Fibroadenome

2291/73	27 J.
3147/73	47 J.
6557/73	24 J.
9689/73	22 J.
13878/73	35 J.

III.) Gynäkomastie

3147/73	34 J.
6555/73	43 J.

Krankheitsbilder mit Journalnummer

Alter

IV.) Carcinome

1.) Ca. solidum simplex

7569/73	80 J.
9839/73	83 J.
13360/73	66 J.
14236/73	68 J.
14255/73	71 J.

2.) Ca. solidum scirrhosum

3874/73	74 J.
4217/73	61 J.
7167/73	68 J.
7198/73	77 J.
8079/73	52 J.
8089/73	49 J.
9167/73	51 J.
12160/73	53 J.
12365/73	52 J.
13251/73	65 J.
14241/73	52 J.
16207/73	73 J.
16320/73	62 J.
17051/73	64 J.

Krankheitsbilder mit Journalnummer

Alter

3.) Ca. solidum medullare

2710/73	78 J.
5747/73	35 J.
8229/73	74 J.
9624/73	62 J.
10174/73	53 J.
10592/73	44 J.
11519/73	51 J.
13093/73	68 J.

4.) Adenocarcinom

2811/73	59 J.
9049/73	76 J.
12753/73	49 J.

5.) Ca. gelatinosum

6246/73	44 J.
---------	-------

6.) Comedocarcinom

7289/73	65 J.
13895/73	26 J.

3.0 B E F U N D E

Histochemische Befunde an "normalem", nicht laktierenden Brustdrüsengewebe

In der Peripherie von gutartigen Brustdrüsendysplasien (Mastopathia chronica et cystica) finden sich sehr häufig Gewebsteile, in denen das Brustdrüsenparenchym noch keine wesentlichen histologischen Veränderungen im Sinne von Fibrosierungen, Cystenbildung oder Epithelproliferation erkennen läßt. Auf diese Parenchymanteile beziehen sich die Aussagen, die mit gewissen Einschränkungen als Normalbefund gelten können.

Die a.Ph. ist in den Drüsenendstücken der nicht laktierenden Brustdrüse im Bereich der Epithelbasis positiv (Abb. 1). Diese Lokalisation entspricht Myoepithelzellen, wie besonders gut bei Flachschnitten von Drüsenendstücken an der sternförmig verzweigten Form deutlich wird. In den eigentlichen Drüsenepithelien zeigt sich zumeist überhaupt keine Reaktion, nur gelegentlich fraglich spezifische Präzipitate. Auch in den Ductuli und größeren Milchgängen ist die Darstellung der a. Ph. lediglich im Bereich der Myoepithelzellen positiv. Im Bindegewebe stellen sich nur Kapillaren positiv dar, und zwar im Mantelgewebe in größerer Anzahl als im interlobären Stützgewebe. Im Bereich der Lobuli sieht man häufig positive Kapillaren, die bis unmittelbar an die Basis der Endstücke herantreten.

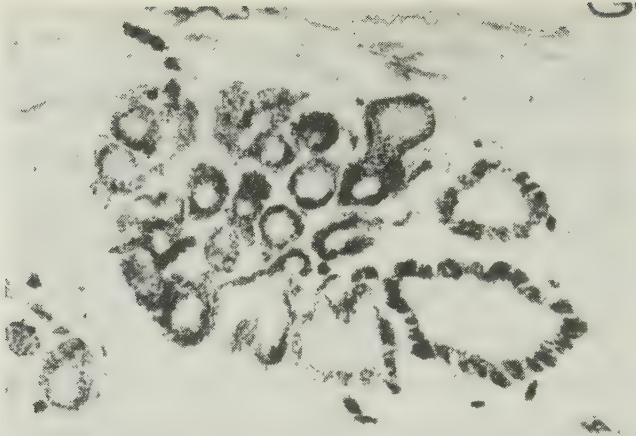


Abb. 1: Histochemische Reaktion der a.Ph. in einem Drüsenendstück einer nicht laktierenden Brustdrüse. Rechts unten Ductulus. Positive Reaktion in den Myoepithelien (J.Nr. 4024/73)

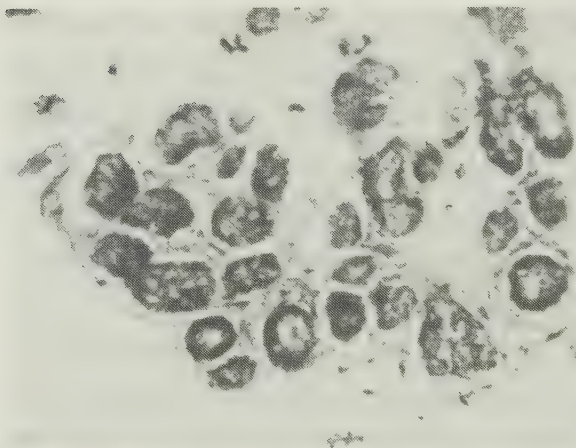


Abb. 2: Histochemische Reaktion der ATP-ase in einem Drüsenendstück einer nicht laktierenden Brustdrüse (J.Nr. 6245/73)

Die ATP-ase zeigt in den Drüsenendstücken der nicht laktierenden Brustdrüse meistens eine positive Reaktion im Bereich der Myoepithelien. Darüber hinaus ist das Cytoplasma der Epithelzellen diffus angefärbt, wobei es sich jedoch nicht um eine spezifische Reaktion handeln dürfte. Auch in den Ductuli und Ducti läßt sich eine Aktivität der ATP-ase im Bereich der Myoepithelien nachweisen. Im Bindegewebe ist die Reaktion der ATP-ase in Gefäßen vom Kaliber von Arteriolen und kleineren Arterien positiv. (Abb. 2).

Die s.Ph. ist in den Epithelien der Endstücke und des Gangsystems der nicht laktierenden Brustdrüse in Form von feinen Granula nur schwach positiv. Die Granula sind in den Epithelzellen diffus verteilt ohne bestimmte Lokalisation. Auch die Zellkerne sind schwach diffus angefärbt, wobei es sich jedoch wahrscheinlich um eine unspezifische Reaktion handelt.

Die LAP zeigt in den Epithelien der Drüsenendstücke und des Gangsystems eine sehr schwache feingranuläre Reaktion. Eine besondere Topik ist nicht zu erkennen. Außer den Epithelien sind im Bindegewebe die Fibroblasten schwach positiv (Abb. 3a).

Die Aktivität der U. E. ist in den Endstücken und dem Gangsystem diffus schwach positiv (Abb. 4a). Die Reaktion ist in den einzelnen Präparaten unterschiedlich.

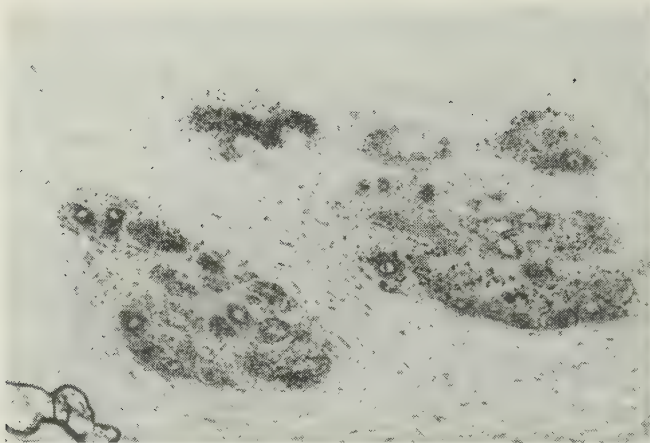


Abb. 3a: Histochemische Reaktion der LAP in zwei Drüsenendstücken bei mäßig starker Fibrosierung (J.Nr. 4024/73)

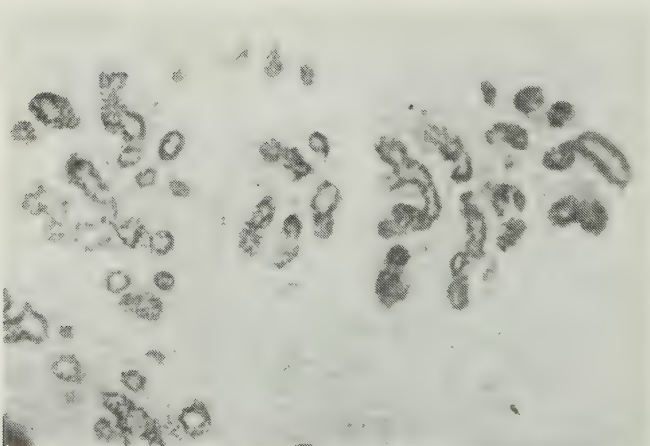


Abb. 4a: Histochemische Reaktion der U.E. in Drüsenendstücken bei bereits deutlich ausgeprägter Fibrosierung (J.Nr. 6245/73)

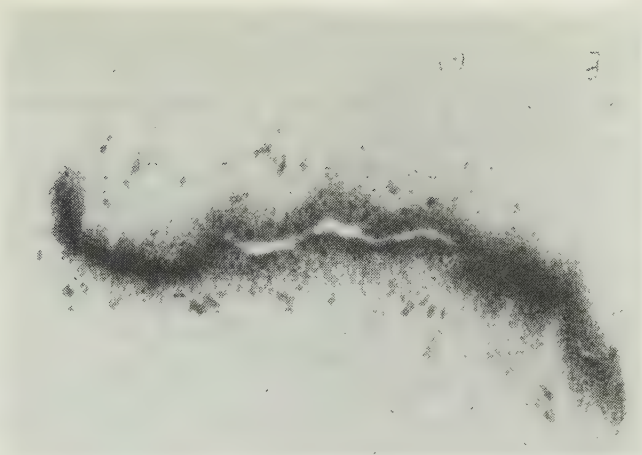


Abb. 3b: Histochemische Reaktion der LAP in einem Ausführungsgang bei starker Fibrosierung (J.Nr. 6245/73)



Abb. 4b: Histochemische Reaktion der U.E. in noch vorhandenen Ausführungsgängen bei sehr starker Fibrosierung (J.Nr. 1614/73)

3.1 Histochemische Befunde bei der Mastopathia chronica fibrosa et cystica

3.11 Mit zunehmender Fibrosierung des Brustdrüsengewebes werden die Endstücke atrophisch und schließlich in zunehmendem Maße rarefiziert.

Der histochemische Reaktionsausfall der a.Ph. in den atrophischen und rarefizierten Endstücken entspricht dem der normalen nicht laktierenden Brustdrüse (Abb. 5a). Bei ausgeprägter Fibrosierung sind die Endstücke vollständig bindegewebig umgewandelt, so daß in diesen Bezirken die a.Ph. nur noch in den vorhandenen Ductuli und Ducti im Bereich der Myoepithelien eine positive Reaktion zeigt (Abb. 5b). Auch in den Kapillaren bleibt die a.Ph. bei zunehmender Fibrosierung positiv, ihre Anzahl vermindert sich jedoch.

Die Reaktion der ATP-ase ist in den rarefizierten Endstücken fibrosierter Drüsenbezirke im Bereich der Myoepithelien etwas stärker betont als in normalen Endstücken. Dies wird besonders in sehr stark fibrosiert ausgeprägten Bezirken deutlich, in denen nur noch Ductuli und kleinere Milchgänge zu finden sind, deren Myoepithelien eine starke ATP-ase-Aktivität aufweisen (Abb. 6).

Die Aktivität der s.Ph. verändert sich in den rarefizierten Endstücken und dem noch erhalten gebliebenen Gangsystem bei zunehmender Fibrose im Vergleich zu normalem Drüsengewebe nicht wesentlich.

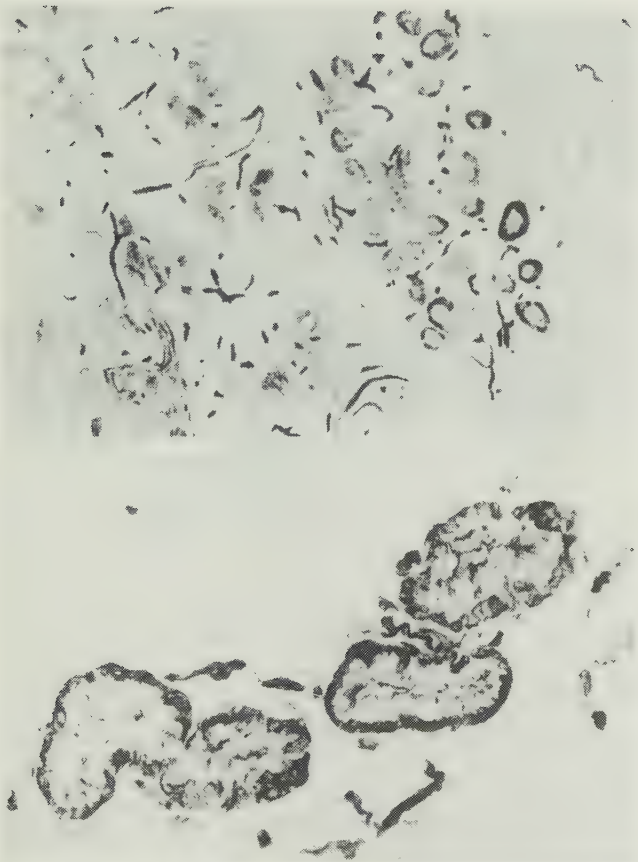


Abb. 5a und b: Histochemische Reaktion der a.Ph. in
 einem in Folge von Fibrosierung

a: rarefiziertem Drüsenendstück (J.Nr.6245/73)

b: in Ductuli nach Fibrosierung (J.Nr.1614/73)

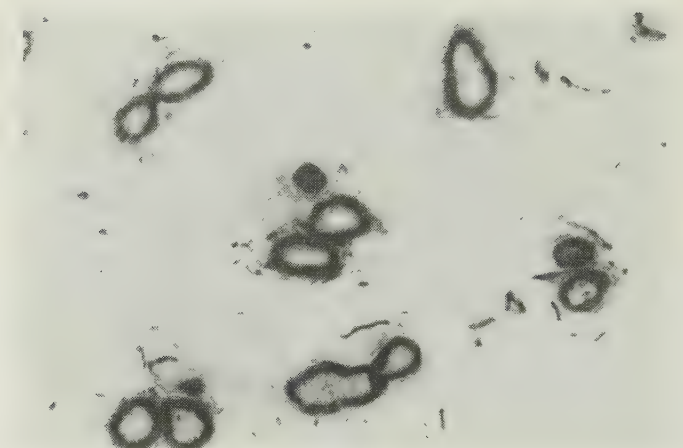


Abb. 6: Histochemische Reaktion der ATP-ase
in Ductuli bei stark ausgeprägter
Fibrosierung (J.Nr. 6245/73)

Die Aktivität der LAP ist in den noch vorhandenen Drüsenendstücken und den Gängen in etwa gleicher Stärke positiv wie im normalen Gewebe (Abb. 3b).

Die Aktivität der U.E. findet sich in den atrophischen Endstücken und in den Gängen in gleicher Stärke wie in normalem Drüsengewebe (Abb. 4b).

3.12 Nach der Aktivität der a.Ph. in Mastopathien mit ausgeprägter Cystenbildung kann man zwei Arten von Cysten unterscheiden: In der Mehrzahl der Cysten, unabhängig von ihrer Größe, ist die a.Ph. im Bereich der Myoepithelien positiv, häufig nur als ganz schmaler atrophischer Randsaum (Abb. 7a). Daneben ist eine Cystenform abgrenzbar, in deren Epithelbelag keinerlei Aktivität von a.Ph. nachweisbar ist (Abb. 7b). Es scheint sich dabei meistens um kleinere Cysten zu handeln. Bestimmte histologische Unterschiede dieser beiden Cystenformen lassen sich im HE-Präparat nicht wahrnehmen. In den im HE-Präparat besonders eindrucksvoll erscheinenden Cysten mit onkocytärer Auskleidung ist die Aktivität der a.Ph. in den Myoepithelien besonder stark positiv.

Auch die Aktivität der ATP-ase ist in einem Teil sehr stark positiv (Abb. 8a), in einem Teil der Cysten negativ (Abb. 8b). Die positive Reaktion findet sich im Bereich der Myoepithelien.

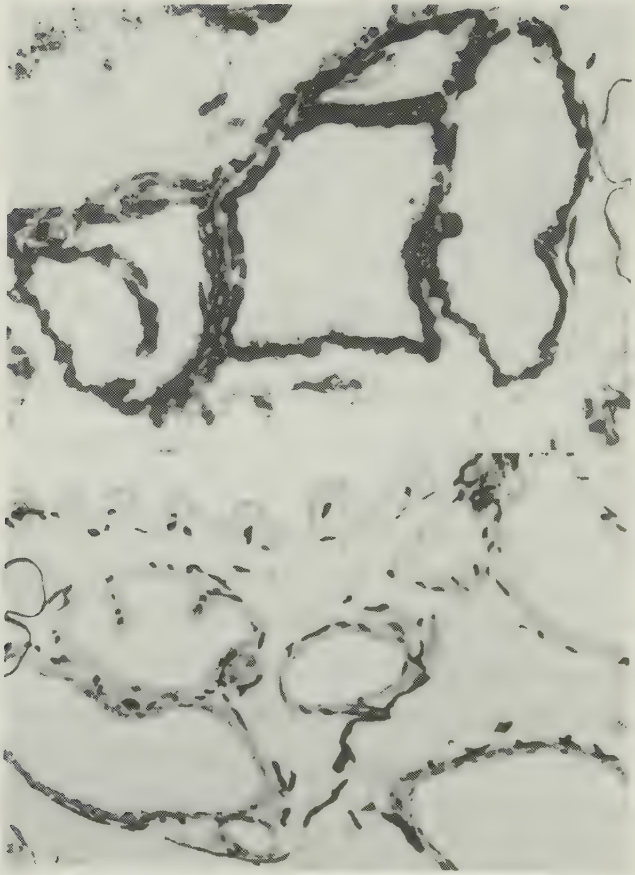


Abb. 7a und b: Darstellung der a.Ph. in Mastopathien mit ausgeprägter Cystenbildung

- a: Cysten mit sehr starker Reaktion in den Myoepithelien (J.Nr. 10609/73)
- b: Fehlende Reaktion im Bereich der Cystenwand. Positive Reaktion nur in den Kapillaren (J.Nr. 6669/73)

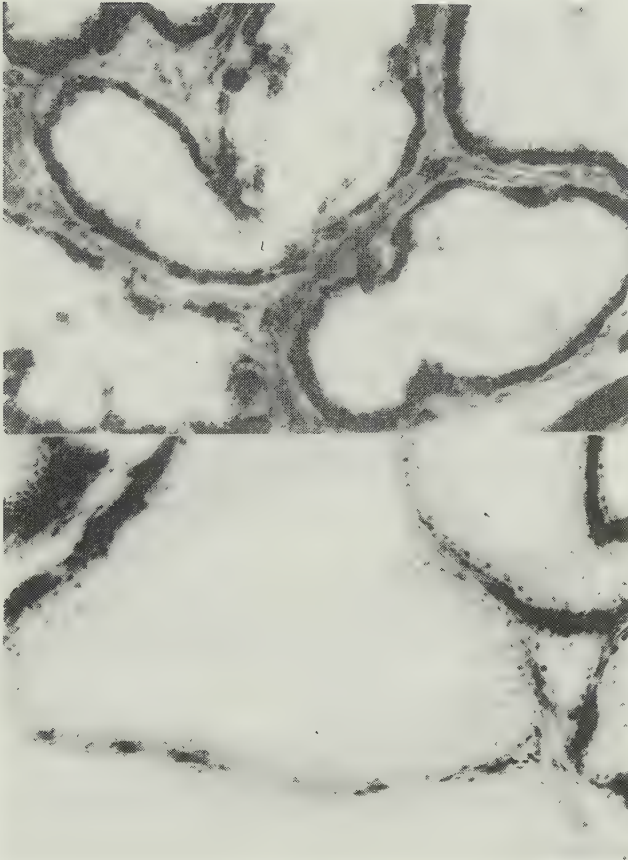


Abb. 8a und b: Darstellung der a.Ph. mit ausgeprägter Cystenbildung

- a: Cysten mit sehr starker Reaktion in den Myoepithelien (J.Nr. 6669/73)
- b: Fehlende Reaktion im Bereich der Cystenwand (J.Nr. 6819/73)

Bei beiden Cystenformen handelt es sich um onkocytäre Cysten

ATP-ase-negative Cysten scheinen a.Ph.-negativen Cysten zu entsprechen, jedoch ist ein Vergleich der Schnitte sehr schwierig, obwohl es sich um Serienschnitte handelt. In Cysten mit onkocytärer Epithelauskleidung kann die Reaktion in den Myoepithelien sowohl positiv als auch negativ sein.

Die Aktivität der s.Ph. ist ebenfalls in einem Teil der Cysten fast völlig negativ, in anderen Teilen jedoch sehr stark positiv. Eine sehr starke Aktivität findet man sowohl in Cysten mit einem flachen, atrophischen Epithel, besonders aber in Cysten mit onkocytärer Epithelauskleidung. Häufig findet man im Lumen dieser Cysten abgeschilferte Epithelien mit einem schaumigen Cytoplasma, das eine starke Aktivität an s.Ph. aufweist (Abb.9).

Die LAP ist in den Epithelien aller Cysten gleichmäßig feingranulär positiv. Die Stärke des Reaktionsausfalles entspricht etwa dem normaler Drüsenendstücke.

Auch die U.E. ist in den Epithelien aller Cysten diffus sehr schwach positiv.

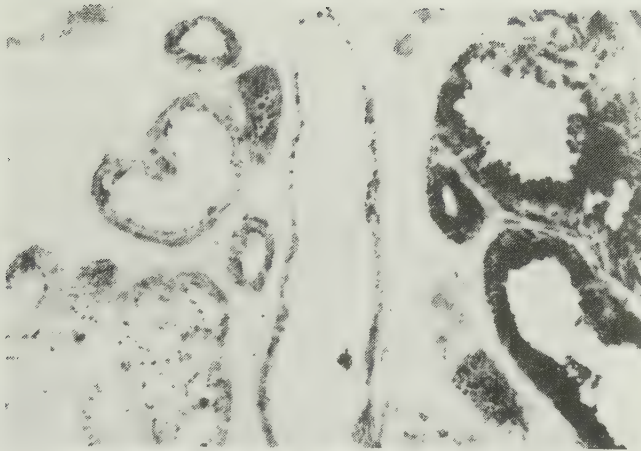


Abb. 9: Darstellung der s.Ph. in einer Mastopathie mit ausgeprägter Cystenbildung. In benachbarten Cysten sehr starke Reaktion (rechts) und sehr schwache (links) (J.Nr.10609/73)

3.13 In Mastopathien mit ausgeprägter Epithelproliferation ist die Aktivität der a.Ph. durchweg stark positiv. Dabei handelt es sich um streifenförmige Präzipitate an der Basis, die häufig die Form von papillenproliferierten Drüsenepithelien annimmt. Die Aktivität dürfte ebenfalls in mitproliferierten Myoepithelien lokalisiert sein. Wie bereits angedeutet, ist auch in Cysten mit onkocytären Epithelproliferationen die Aktivität der a.Ph. sehr stark positiv (Abb. 10a).

Auch die Aktivität der ATP-ase ist in den Präparaten mit papillären Epithelproliferationen stark positiv, und zwar in gleicher Lokalisation wie a.Ph. In Cysten, in denen nicht nur eine onkocytäre Epithelauskleidung, sondern auch proliferative Vorgänge an den Onkocyten zu beobachten sind, ist die Aktivität der ATP-ase an der Epithelbasis meist stark positiv. Es sind jedoch auch Abschnitte von onkocytären Proliferationen vorhanden, in denen die Reaktion negativ ist (Abb. 10b).

Die Aktivität der s.Ph. ist in Präparaten mit papillären Epithelproliferationen in etwa in gleicher Stärke wie in normalen Drüsenendstücken, d.h. also nur schwach ausgeprägt. Besonders hoch ist die Aktivität in onkocytären Epithelproliferationen. Eine genaue Lokalisation der Farbniederschläge ist nicht möglich, da sich die Reaktion über das gesamte Cytoplasma erstreckt.

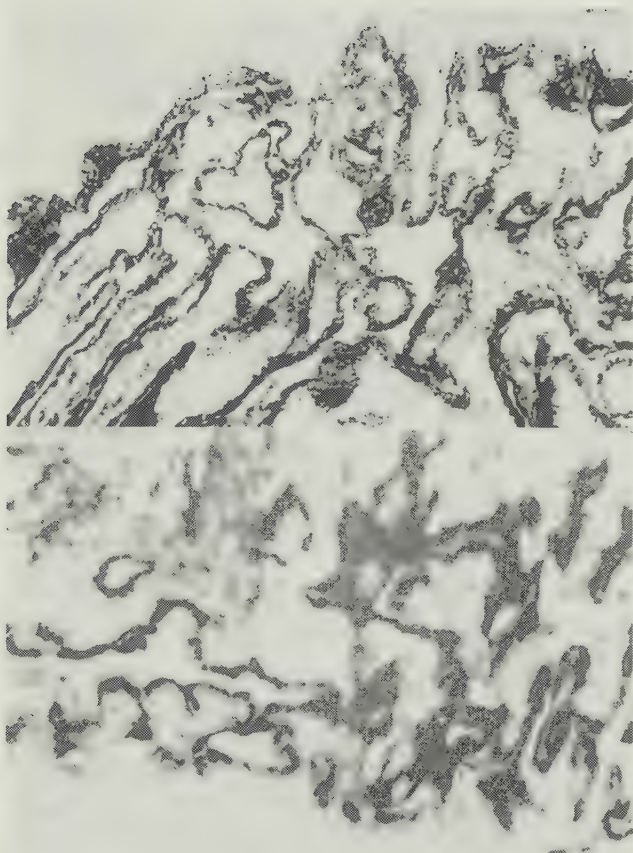


Abb. 10a und b: Histochemische Darstellung der a.Ph.
a: (J.Nr. 5853/73)
und der ATP-ase b: (J.Nr. 5853/73)
in einer Mastopathie mit papillären
Epithelproliferationen

Die LAP und U.E. zeigen in Stärke und Topik ihres Reaktionsausfalles im Vergleich zu normalem Brustdrüsenparenchym keine Veränderung.

3.14 Mastopathien mit Papillomatose und sklerosierender Adenose

Histologisch finden sich in einem umschriebenen Bezirk des vorliegenden Präparates dichte, teils papilläre, teils adenomatöse Drüsenproliferationen. Dazwischen wechselnd breite darbe und zellarme Bindegewebestreifen, in denen stellenweise feinherdige Zellareale zu erkennen sind. Diese Gewebsabschnitte machen den Eindruck, als ob das Bindegewebe mit Tumorzellverbänden infiltriert werden würde (Abb. 11a - c).

Die a.Ph. ist in allen Bezirken, in denen die beschriebenen Zellproliferationen zu erkennen sind, stark positiv. Sie ist streifenförmig an der Basis der papillären und adenomatösen Strukturen lokalisiert, entsprechend der Anordnung von Myoepithelzellen (Abb. 12a). Auch im Bereich der feinherdigen Infiltrate mit umgebender Fibrosierung ist die a.Ph. stark positiv, wobei hier ihre Lokalisation an der Basis einer Epithelzellreihe nicht mehr zu erkennen ist. Wahrscheinlich handelt es sich hierbei um Myoepithelzellen ohne Drüsenepithelien. Das Bindegewebe zeigt keine Aktivität an a.Ph. (Abb. 12b).

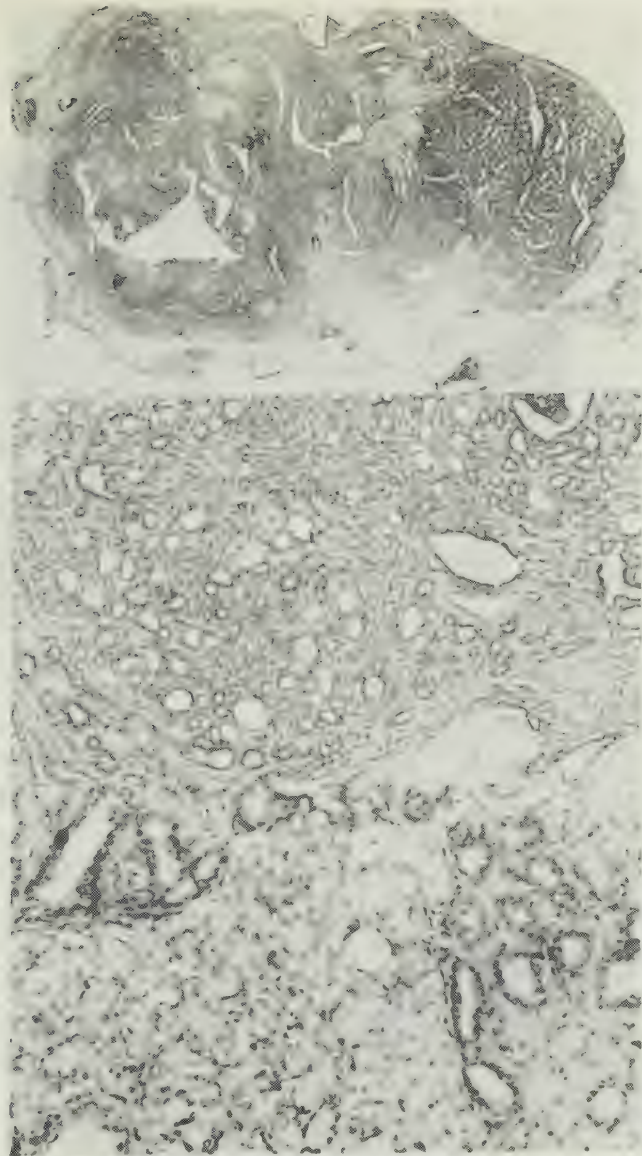


Abb. 11a, b und c: Papillomatose mit sklerosierender
Adenose (J.Nr. 10173/73)

- a: Übersicht
- b: Adenomartig proliferierende Zellver-
bände mit Übergang in Sklerose in den
Randbezirken
- c: Dichte Myoepithelproliferation (rechts)

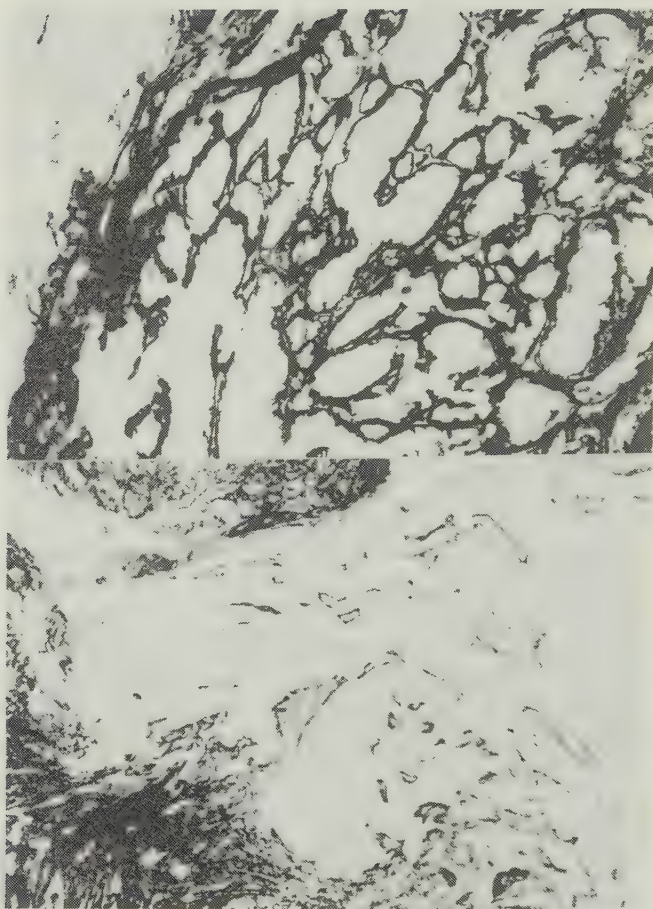


Abb. 12a und b: Histochemische Reaktion der a.Ph.

- a: im Bereich papillärer Epithelproliferationen (J.Nr. 10173/73)
- b: im Bereich myoepithelialer Epithelproliferationen mit Übergang in Sklerose bei Papillomatose mit sklerosierender Adenose (J.Nr. 10173/73)

Aktivität und Verteilungsmuster der ATP-ase entsprechen weitgehend der a.Ph. Auch bei der Darstellung der ATP-ase lassen sich im Bereich fibrosierter Bezirke nur noch Myoepithelien ohne Brustdrüsenepithelien beobachten (Abb. 13a, b).

Die s.Ph. zeigt keinerlei Aktivität. Wahrscheinlich handelt es sich um einen methodischen Fehler.

Die U.E. und LAP lassen in allen Epithelien eine ganz schwache diffuse Aktivität erkennen. Eine Lokalisation ist nicht möglich.

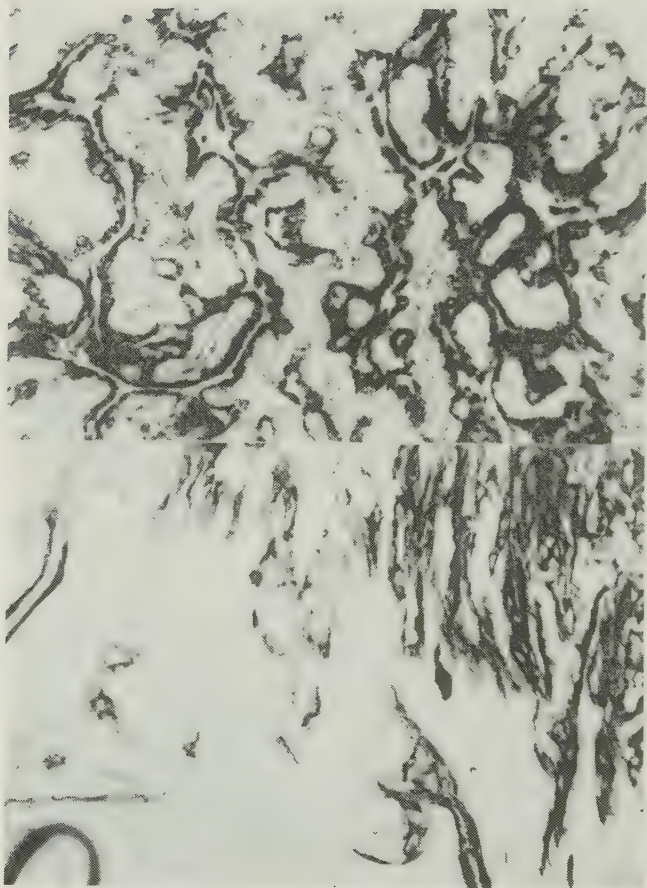


Abb. 13a und b: Histochemische Reaktion der ATP-ase

- a: im Bereich papillomatöser Epithelproliferation (J.Nr. 10173/73)
- b: im Bereich myoepithelialer Epithelproliferationen mit Übergang in Sklerose bei Papillomatose mit sklerosierender Adenose (J.Nr. 10173/73)

3.2 F I B R O A D E N O M E

In allen Präparaten findet man Aktivität von a.Ph. an der Basis der adenomatös proliferierten Drüsenschläuche. Diese Lokalisation entspricht dem Myoepithel (Abb. 14a). In stark komprimierten und verzweigten Drüsenschläuchen erkennt man häufig nur noch einen schmalen Aktivitätssaum (Abb. 14b). Die Aktivität ist in Gewebsabschnitten, in denen der adenomatöse Gewebsanteil eine lobuläre Anordnung zeigt, stärker als in den komprimierten und verzweigten Drüsenschläuchen. In manchen Bezirken, in denen der fibroadenomatöse Gewebscharakter vorherrscht, ist in den atrophischen adenomatösen Bezirken die Aktivität nur noch schwach. Im Bindegewebe selbst ist in allen Kapillaren die a.Ph. sehr stark positiv.

Stärke und Topik des Reaktionsausfalles der ATP-ase entsprechen in den adenomatösen Strukturen weitgehend der a.Ph. Im Bindegewebe ist in den Fibroblasten eine diffuse, wahrscheinlich unspezifische Reaktion zu erkennen. Die Kapillaren sind negativ (Abb. 15a).

Die Aktivität der s.Ph. ist in den Epithelien des adenomatösen Gewebsanteils in Form feiner Granula positiv. In Abschnitten, in denen der fibroadenomatöse Anteil vorherrschend ist, wird die Reaktion fast völlig negativ. Eine diffuse Anfärbung der Kerne ist wahrscheinlich unspezifisch (Abb. 15b).



Abb. 14a und b: Darstellung der a.Ph. in einem Fibroadenom (J.Nr. 2291/73)

- a: adenomatös proliferierte Drüsen­schläuche
- b: komprimierte und verzweigte Drüsen­schläuche

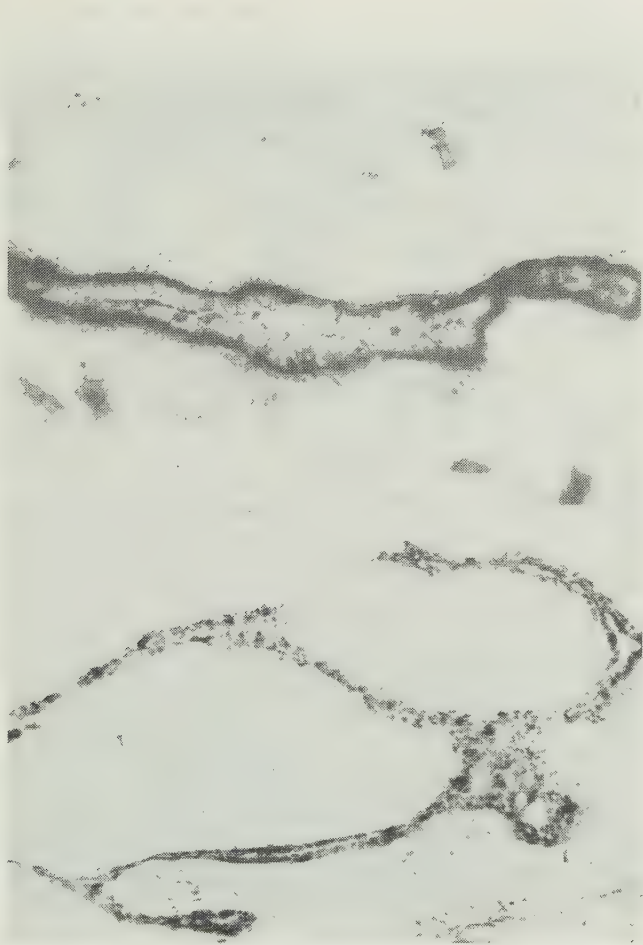


Abb. 15a und b:

- a: Darstellung der ATP-ase (J.Nr. 6557/73)
in einem Fibroadenom
- b: Darstellung der s.Ph. (J.Nr. 2291/73)
in einem Fibroadenom

Die LAP und U.E. sind nur in den adenomatösen Gewebsanteilen deutlich positiv. Die U.E. zeigt eine diffuse (Abb. 16a), die LAP eine feingranuläre Reaktion (Abb. 16b). Im bindegewebigen Anteil sind auch die Fibroblasten deutlich positiv.



Abb. 16a und b: Darstellung der UE (a)
und der LAP (b) in einem Fibro-
adenom (J.Nr. 2291/73)

3.3. GYNÄKOMASTIE

Die a.Ph. zeigt im Epithel der Ductuli und Ducti sehr stark positive Reaktion an der Basis, d.h. im Bereich der Myoepithelien. Daneben erscheinen die Kapillaren positiv (Abb. 17a, b).

Stärke und Topik des Reaktionsausfalles der ATP-ase entsprechen im Bereich der Epithelien des Gangsystems vollständig der a.Ph. Im Bereich des Bindegewebes zeigen außer den Kapillaren auch kleinere arterielle Gefäße eine positive Reaktion.

Die s.Ph. zeigt eine feingranuläre Reaktion im Epithel der Ausführungsgänge. Diese Granula sind hauptsächlich im apikalen Cytoplasma, unmittelbar dem Lumen benachbart, lokalisiert (Abb.18a).

Die LAP stellt sich im Epithel der Ausführungsgänge in Form von fein- bis grobkörnigen Granula von violett-schwarzer Farbe in diffuser Verteilung dar. Im Mantelgewebe findet man noch einige Granula (fraglich Fibroblasten), die sich zum übrigen Bindegewebe hin verlieren.

Die U.E. zeigt deutlich diffuse Aktivität im Drüsenepithel der Gänge, geringer im Myoepithel. Die Aktivität ist in gleicher Stärke auch in den Epithelknospen innerhalb der Lumina ausgeprägt (Abb. 18 b).

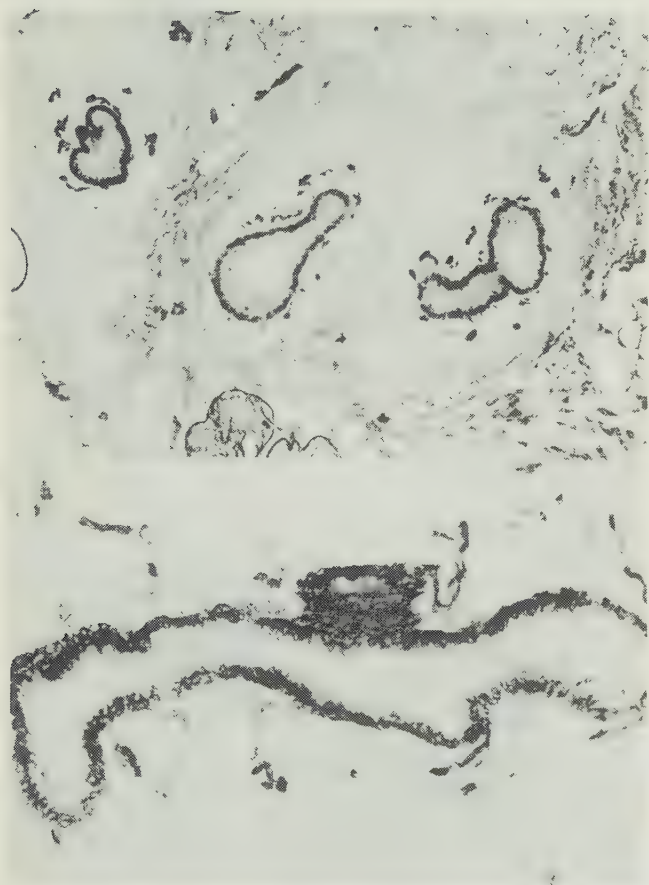


Abb. 17a und b: Darstellung der a.Ph. in einer Gynäkomastie (J.Nr. 6555/73)

a: Übersichtsvergrößerung

b: bei stärkerer Vergrößerung

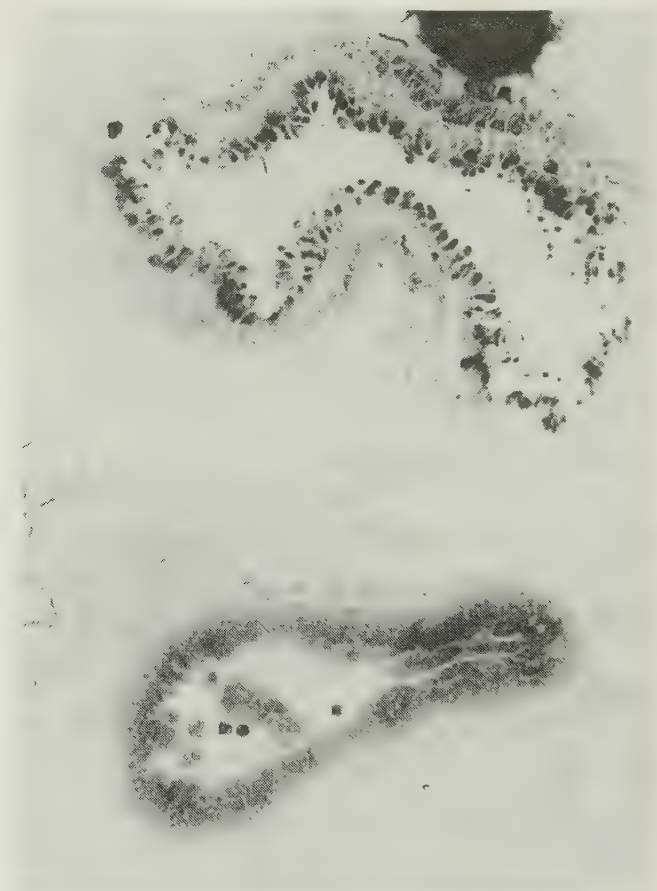


Abb. 18a und b: (J.Nr. 6555/73)

a: Darstellung der s.Ph. in einer
Gynäkomastie

b: Darstellung der U.E. in einer
Gynäkomastie

Tabelle Nr. 2

Journ.Nr.	a.Ph.	ATP-ase	IAP	U.E.	Diagnose
7569/73	./.	./.	+	./.	Ca. solidum simplex
9839/73	./.	+	./.	./.	
13360/73	./.	./.	./.	./.	
14236/73	./.	./.	./.	./.	
14255/73	./.	+	./.	./.	
3874/73	./.	./.	./.	./.	Ca. solidum scirrhosum
4217/73	./.	./.	./.	./.	
7167/73	./.	./.	nicht auswertbar	fleckförmig + ./.	
7198 /73	./.	./.	./.	fleckförmig + fleckförmig +	
8079/73	./.	./.	./.	./.	
8089/73	./.	./.	./.	./.	nicht auswertbar fleckförmig +
9167/73	./.	./.	./.	./.	
12160/73	./.	nicht auswertbar fleckförmig +	./.	./.	
12365/73	./.	./.	./.	./.	
13251/73	./.	./.	+	./.	
14241/73	./.	./.	./.	./.	fleckförmig + ./.
16207/73	+	./.	./.	./.	
16320/73	./.	./.	nicht auswertbar	./.	
17051/73	./.	./.	./.	diffus +	

Journ.Nr.	a.Ph.	ATP-ase	LAP	U.E.	Diagnose
2710/73	+	./.	./.	fleckförmig +	Ca. solidum medullare
5747/73	./.	./.	./.	fleckförmig +	
8229/73	./.	nicht auswertbar	./.	./.	
9624/73	./.	./.	+	./.	
10174/73	./.	+	+	./.	
10592/73	./.	+	./.	./.	
11519/73	./.	+	+	./.	
13093/73	./.	+	./.	./.	
2811/73	+	./.	./.	fleckförmig +	Adenoca.
9049/73	./.	./.	./.	diffus +	
12753/73	./.	nicht auswertbar	./.	nicht auswertbar	
6246/73	./.	./.	./.	./.	Ca.gelatinosum
7289/73	./.	./.	./.	./.	Comedoca.
13895/73	./.	Myoepithelzellen +	./.	./.	

3.4 C A R C I N O M E

Wie die Tabelle Nr. 2 zeigt, sind bei der a.Ph. lediglich drei Carcinome positiv. In allen übrigen Carcinomen erscheinen die Tumorzellen völlig negativ, die Kapillaren wenig positiv. In einzelnen Ausführungsgängen erkennt man positive Myoepithelien. Noch erhaltenes Drüsenparenchym am Rande der Carcinome zeigt normales Verhalten.

Bei allen untersuchten infiltrativ wachsenden Carcinomen zeigen nur bei drei Carcinomen die Tumorzellen einen positiven Nachweis auf a.Ph. Diese Carcinome sollen gesondert beschrieben werden:

- a) Bei Journ.Nr. 2710/73 handelt es sich um ein sehr großzelliges Carcinom, das überwiegend medullär wächst, stellenweise aber auch eine intracanaliculäre Ausbreitung erkennen läßt (Abb. 19a).
- b) Bei Journ.Nr. 2811/73 handelt es sich um ein Adenocarcinom, das das Fettgewebe und Bindegewebe ausgedehnt infiltriert (Abb. 19b).
- c) Bei Journ.Nr. 16207/73 handelt es sich um ein kleinzelliges Carcinom, dessen Tumorzellverbände überwiegend ein scirrhöses Wachstum erkennen lassen. Gelegentlich findet man darin auch mehr medullär wachsende Tumorzellverbände mit cribriformen Muster. Abschnittsweise sieht man auch kleine adenomatöse Tumorstrukturen (Abb. 19c).

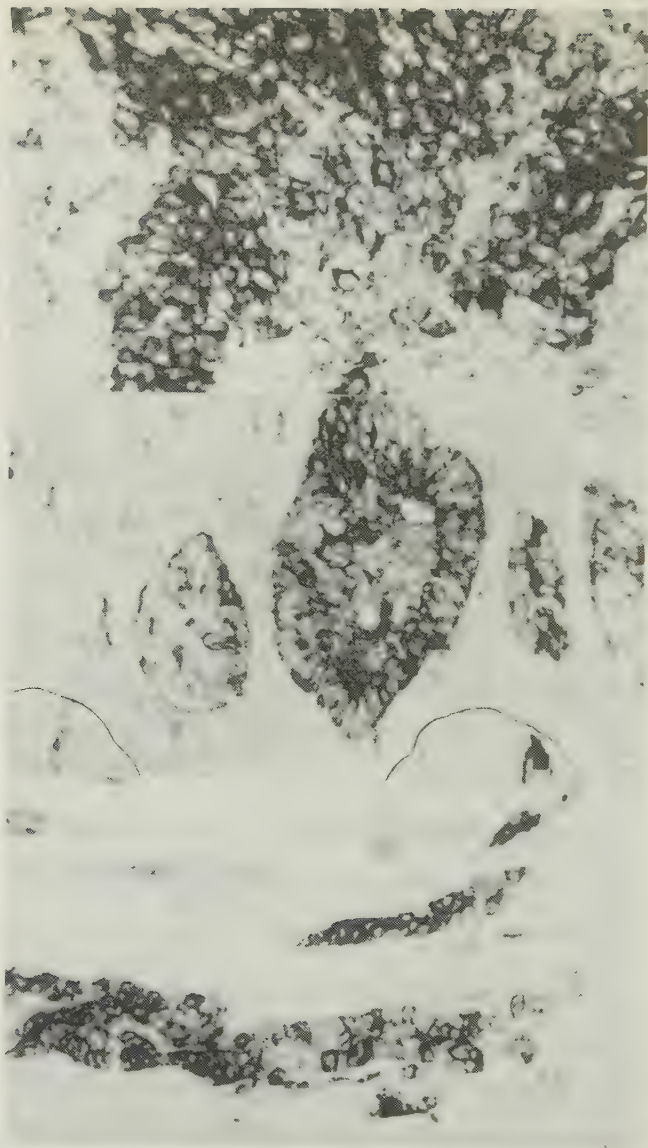


Abb. 19a, b und c: Histochemische Reaktion in den drei
 Carcinomen mit positiver Reaktion

a: Ca. sol. medullare	(J.Nr. 2710/73)
b: Adenoca.	(J.Nr. 2811/73)
c: Ca. sol. scirr.	(J.Nr. 16207/73)

Die Lokalisation der a.Ph. ist in diesen drei Carcinomen identisch: Man sieht einen positiven Reaktionsausfall im Bereich der gesamten Zellmembran, so daß die Zelloberfläche markiert wird. Daneben sind wenig Kapillaren positiv.

Wie die Tabelle Nr. 2 zeigt, besitzen nur wenige Carcinome eine Aktivität von ATP-ase in den Tumorzellen. In den positiven Fällen ist die Lokalisation der ATP-ase in den Tumorzellen sehr unterschiedlich. Häufig ist das Cytoplasma diffus angefärbt, und es enthält kleinere und größere positive Granula (Abb. 20a). Nur in einem Carcinom (Nr. 13093/73) sieht man eine Lokalisation der ATP-ase an der Basis der Carcinomzellen (Abb. 20b). Häufig ist die positive Reaktion in einem Tumorzellverband nur fleckförmig ausgeprägt.

Die s.Ph. zeigt in allen Tumoren unabhängig von ihrem histologischen Bau eine gleichartige histochemische Reaktion und wurde deshalb in der Tabelle nicht aufgeführt: In den Tumorzellen finden sich feingranuläre Präzipitate, die häufig in unmittelbarer Umgebung der Zellkerne lokalisiert sind (Abb. 21). Daneben ist auch in den Zellen des Tumorstromas eine feingranuläre Reaktion vorhanden. Es handelt sich daher wahrscheinlich hauptsächlich um Histiocyten, aber auch um Fibroblasten.

Die LAP zeigt nur in wenigen Carcinomen eine eindeutig positive Reaktion (Tab.Nr. 2). Es handelt sich dabei um feingranuläre

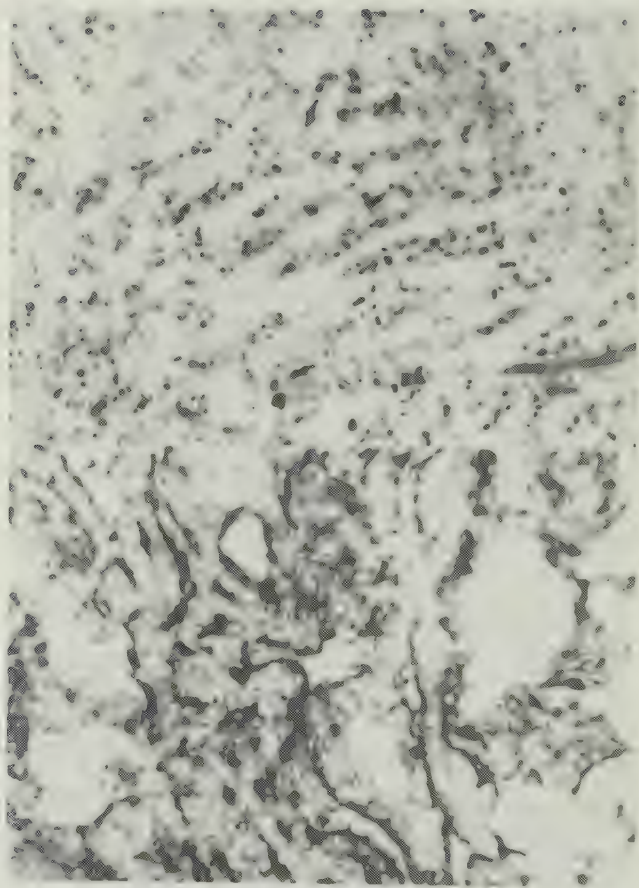


Abb. 20a und b: Histochemische Reaktion der ATP-ase
in Carcinomen

- a: Feingranuläre Reaktion in einem
Ca. sol. Simplex (J.Nr. 9839/73)
- b: Lokalisation an der Basis von Carcinom-
zellen in einem Ca. sol. medullare
(J.Nr. 13093/73)

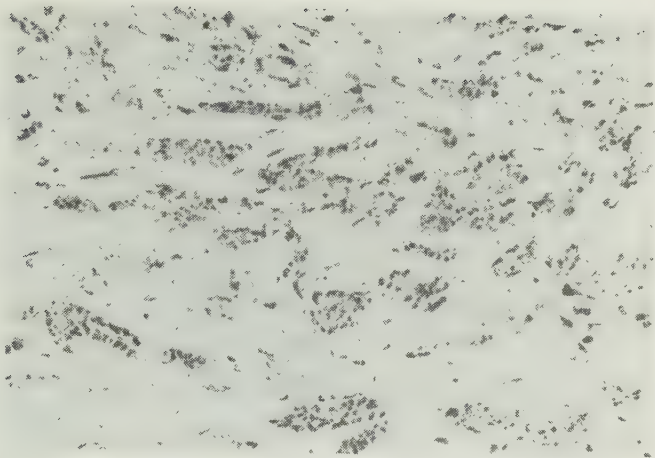


Abb. 21: Histochemische Reaktion der s.Ph. in einem
Ca. sol. scirr. (J.Nr. 17051/73)

blau-violette Präzipitate, die diffus über das Cytoplasma der Zellen verteilt sind und den Kern aussparen. In den positiven Carcinomen sind alle Tumorzellen positiv. Eine Bevorzugung des Randbereichs mit den infiltrativ wachsenden Zellen ist nicht zu erkennen.

Die U.E. ist, wie aus Tabelle Nr. 2 hervorgeht, in den Tumorzellen der meisten Carcinome negativ. In diesen Tumoren findet sich nur Aktivität der U.E. im Tumorbindegewebe, und zwar in spindelförmig gestalteten Zellelementen. Wahrscheinlich handelt es sich aber um Fibroblasten, vielleicht auch um Histiocyten. Eine Aktivität der U.E. in allen Tumorzellen konnte nur in zwei Carcinomen nachgewiesen werden (Nr. 9049/73; Nr. 17051/73) : Dabei ist die Aktivität diffus über das Cytoplasma der Tumorzellen verteilt, die Kerne sind ausgespart. In allen anderen Carcinomen, in denen die U.E.-Aktivität nachweisbar war, ist diese nur fleckförmig entweder in einzelnen Tumorzellen oder in kleineren Gruppen von Tumorzellen vorhanden (Abb. 22a). Dabei ist bemerkenswert, daß es sich meistens um Tumorzellen oder Tumorzellverbände handelt, die im Tumorrand lokalisiert sind, nämlich dort, wo das Carcinom infiltrativ in die Umgebung vorwächst (Abb.22b).

Bei den intraductal wachsenden Carcinomen sieht man bei der a.Ph. an der Basis der ektatischen und mit Tumorzellen ausgefüllten Gänge in einer Reihe von Myoepithelzellen eine deutlich positive

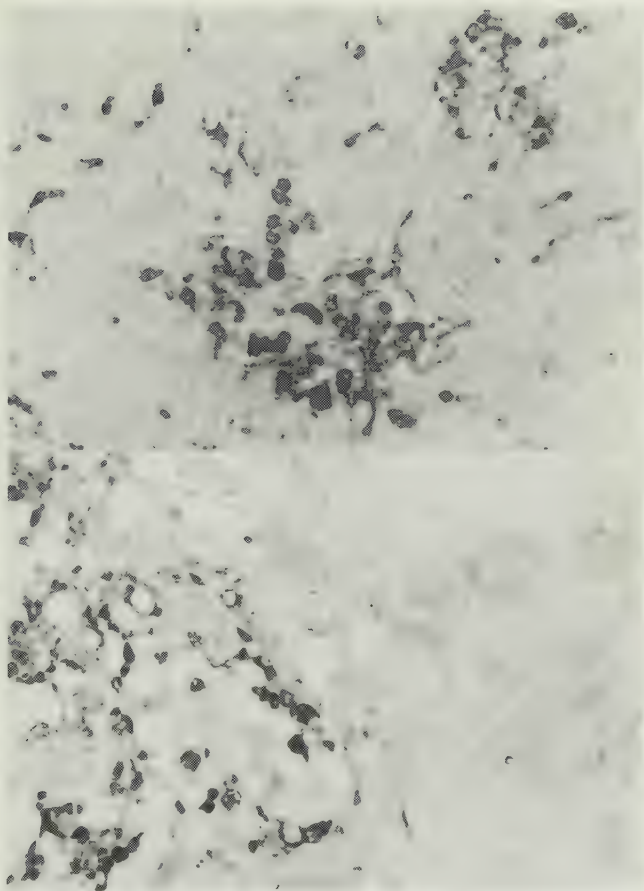


Abb. 22a und b: Histochemische Reaktion der U.E.

- a: Fleckförmig positiv im Zentrum eines Ca. sol. medullare (J.Nr. 2710/73)**
- b: Positiv im Randbezirk eines Ca. sol. shirrhosum im Bereich der Infiltrationen der Tumorzellen ins Fettgewebe**

Reaktion. Die Tumorzellen in den Gängen sind völlig negativ, ebenso die infiltrativ wachsenden Tumorzellen (Abb. 23a, b).

Die ATP-ase verhält sich wie die a.Ph., ist also in den noch vorhandenen Myoepithelien positiv. In den Tumorzellen selbst sind wie bei der a.Ph. auch alle anderen Enzyme vollständig negativ.

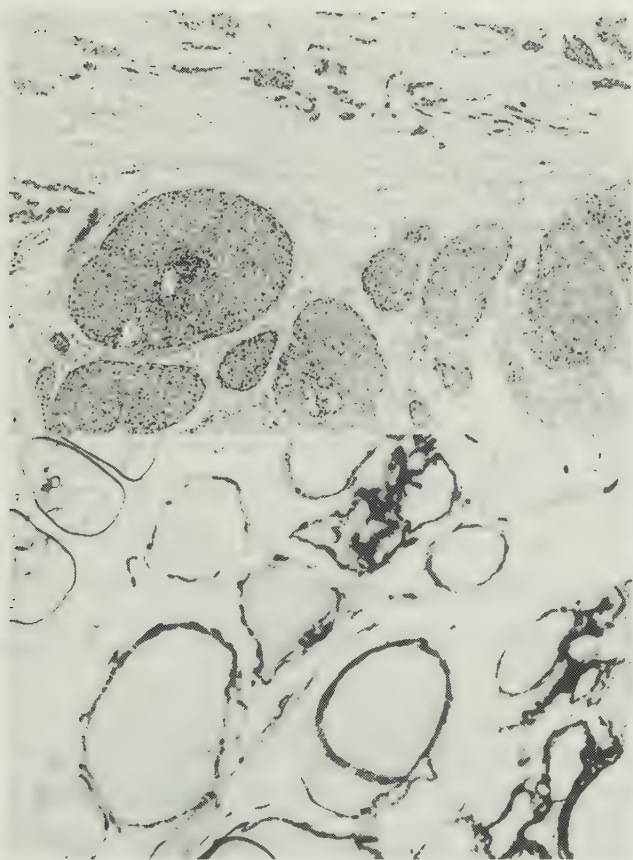


Abb. 23a und b: Intraductal wachsendes Carcinom
a: Im HE-Präparat (J.Nr. 13895/73)
b: Bei Darstellung der a.Ph.
(J.Nr. 13895/73)

4. DISKUSSION

Bei der histologisch unveränderten Brustdrüse ist die a.Ph. im Bereich der Epithelbasis positiv, was der Lokalisation der Myoepithelzellen entspricht. In den eigentlichen Drüsenepithelien findet sich meist keine Reaktion. Im Bindegewebe stellten sich nur die Kapillaren positiv dar, im Mantelgewebe in größerer Anzahl als im interlobären Stützgewebe. Diese Befunde können auch auf die Mastopathia chronica fibrosa et cystica (RECLUS, 1883) übertragen werden, und zwar auf Präparate, bei denen die Fibrose im Vordergrund steht. Bei ausgeprägter Fibrosierung waren hier die Endstücke vollständig bindegewebig umgewandelt, und die a.Ph. zeigte nur in den vorhandenen Ductuli und Ducti im Bereich der Myoepithelien eine positive Reaktion. Die a.Ph.-Aktivität ist überall dort zu finden, wo eine große kapilläre Gefäßversorgung stattfindet und aktive Membrantransporte stattfinden (MEIER-RUGE, 1966).

An dieser Stelle soll die Morphologie und Funktion myoepithelialer Zellen kurz erörtert werden. Die myoepithelialen Zellen sind an den Endstücken zahlreicher Drüsen zwischen Epithel und Basalmembran lokalisiert und stellen ein System kontraktiler Elemente dar, das die Abgabe gebildeter Sekrete fördert (BÄSSLER et al., 1967). Durch den Nachweis der a.Ph.-Aktivität mit der Azofarbstoffmethode nach GOESSNER (1958) war es möglich, den Strukturwandel dieser Zellen während der Drüsenentwicklung

und in verschiedenen Funktionsphasen aufzuzeigen: In der Gravidität steht ein gleichmäßiges Muster der myoepithelialen Zellen mit zarten Zellausläufern im Vordergrund, in der Laktation wird es stärker und weist breitere Zellfortsätze auf, in der Involution gewinnt es noch mehr an Dichte. Der hohe Gehalt an a. und s.Ph. ist jedoch wahrscheinlich nicht mit der Kontraktilität dieses Systems in Zusammenhang zu bringen (DEMPSEY, BUNTING, WISLOCKI, 1947). Aus der Topik der myoepithelialen Zellen ist anzunehmen, daß diese phosphatspaltenden Eigenschaften im Dienste des Stofftransportes und des Stoffwechsels für das Epithel stehen (BÄSSLER et al., 1967).

Eine Differenzierung in Bezug auf Epithelendstücke und Epithelausführungsgänge (HOLZNER und KAUFMANN, 1965) konnte nicht festgestellt werden.

Die Aktivität der a.Ph. in Mastopathien mit ausgeprägter Cystenbildung läßt zwei Arten von Cysten unterscheiden. Bei der einen Cystenform, es handelt sich meist um größere Cysten, war eine positive Reaktion im Bereich der Myoepithelien zu sehen. Bei kleineren Cystenformen war keinerlei Aktivität nachweisbar. FANGER und BARKER (1959) fanden bei ihren Untersuchungen, daß die geringste a.Ph.-Aktivität in den großen Cysten vorhanden war, da diese auch wenig Myoepithel enthalten. Da diese Ergebnisse nicht mit den eigenen Untersuchungen übereinstimmen, FANGER und BARKER (1959) jedoch gleichzeitig auf unterschiedliche Reaktionen in ein und demselben Präparat hinweisen, bleibt die Frage offen, ob

es sich um eine verschiedene Darstellung in Bezug auf die Methode handelt, da auch in den HE-Präparaten keine unterschiedliche Aktivität vorhanden war.

In Mastopathien mit ausgeprägter Epithelproliferation war die Aktivität stark positiv. WANDREY (1961) deutet auf eine besondere Aktivität an umschriebenen Proliferationsknospen hin. Die Aktivität dürfte wieder von den Myoepithelzellen ausgehen. Bei den untersuchten Fibroadenomen war im Hinblick auf die a.Ph.-Aktivität von Interesse, daß in Präparaten, in denen die Drüsen-schläuche komprimiert und verzweigt waren, nur ein schmaler Aktivitätssaum zu erkennen war, in Abschnitten jedoch, in denen der adenomatöse Anteil noch eine lobuläre Anordnung zeigte, stärkere Aktivität vorherrschte. So wiesen die Zellen, die dem positiv reagierenden Grundhäutchen der Drüsen und Milchgänge anlagen, deutliche Aktivität auf. Sie sind mit den von HAMPERL dargestellten Myoepithelien identisch (WANDREY, 1961). Es läßt sich die Aussage machen, daß die a.Ph.-Aktivität eine enge Verbindung zum Östrogengehalt des Gewebes hat in Bezug auf physiologische und pathologische Wachstumsprozesse, insbesondere auf Hyperplasien im Sinne einer Enzymaktivierung. So läßt sich eine deutliche Phosphataseaktivität zeigen, wenn experimentell das Brustdrüsengewebe bei kastrierten Tieren durch Östrogenbehandlung aktiviert ist (WANDREY, 1961).

Bei den untersuchten Carcinomen stellte sich die a.Ph. lediglich in den Tumorzellen von drei Präparaten positiv dar, nämlich in

einem Carcinoma solidum scirrhosum, in einem Adenocarcinom und in einem Carcinoma solidum medullare. Die vaskulären Strukturen des Tumorgewebes waren weniger aktiv als die vaskulären Strukturen des Normalgewebes (MONIS und RUTENBERG, 1960).

Die a.Ph.-Aktivität in Carcinomen scheint mehr ein Indikator des Differenzierungsgrades als der Wachstumtendenz der Drüsenepithelzellen zu sein. Eine Korrelation zum histologischen Typ der Geschwulst bzw. zu ihrem Malignitätsgrad konnte nicht erhoben werden (HOLZNER und KAUFMANN, 1965). MEIER-RUGE (1966) fand bei 20% seiner untersuchten Mammatumoren deutliche Aktivität an a.Ph. Die Tumoren stammten von Patientinnen im Alter von 20 bis 50 Jahren. Er sah deshalb, bezogen auf die Altersverteilung, einen Zusammenhang zwischen der a.Ph.-Aktivität und der ovariellen Östrogenausschüttung. Einige Forscher bemerkten verminderte Phosphataseaktivität in myoepithelialen Zellen in Relation zur Entwicklung der Carcinome. JENSEN (1970) fand im Tumorgewebe breite Zonen mit aktiver Fibroblastenproliferation und starker Aktivität der Fibroblasten. Sie lagen im Bindegewebe, das die Tumorzellen umgab. Diese "Reaktions-Zonen" sollen unter Östrogenbehandlung breiter werden und deutlichere Aktivität zeigen. Vergleichende histochemische Studien zwischen Fibroadenomen und Carcinomen zeigen, daß ein ähnliches Enzymmuster vorhanden ist, jedoch Unterschiede in Quantität und Lokalisation bestehen. Es steht die Frage offen, ob die Reaktionszonen um das Tumorgewebe als maligne Entartung angesehen werden können (JENSEN, 1970). Jedenfalls

dürften sie sicher eine spezifische Reaktion des Tumorgewebes darstellen (JENSEN und SCHIODT, 1971).

Die ATP-ase zeigte bei der histologisch unveränderten Brustdrüse eine positive Reaktion im Bereich der Myoepithelien. Mit zunehmender Fibrosierung waren die Myoepithelien stärker betont.

Im Bindegewebe waren Gefäße vom Kaliber von Arteriolen und kleineren Arterien positiv. Bei den Mastopathien, bei denen die Cystenbildung im Vordergrund stand, war das Ergebnis gleich dem der a.Ph. Man konnte wieder zwei Cystenformen mit unterschiedlich starkem Reaktionsausfall unterscheiden. Positiv jedoch war die Reaktion immer im Bereich der Myoepithelien. Dies stimmt mit den Ergebnissen von KUEZEVIC et al. (1973) überein. Wenn man sich die Frage stellt, inwieweit die Mastopathia cystica als Präkanzerose zu bewerten ist, so ergeben sich Beziehungen zu invasiven Wachstumsvorgängen maligner Tumoren (HECKER, 1972). Bemerkenswert erscheint, daß sich die Myoepithelzellen bei ausgeprägter Epithelproliferation stark anfärbten (siehe auch a.Ph.). Eine starke ATP-ase-positive Reaktion des perikanalikulären Bindegewebes, wie sie HECKER (1972) beschreibt, konnte in den eigenen Untersuchungen nicht festgestellt werden.

Die Beurteilung der ATP-ase-Aktivität bei Carcinomen brachte kein einheitliches Bild, jedoch weisen mehrere Autoren darauf hin. In den untersuchten Fällen zeigten nur wenige Tumorzellen einen positiven ATP-ase-Reaktionsausfall, wobei die Lokalisation sehr unterschiedlich war; sie war bisweilen diffus, bisweilen fleck-

förmig in den Tumorzellverbänden zu finden.

AUERBACH (1964) untersuchte ein Plattenepithelcarcinom der Mäusehaut, das sich noch in der Entwicklung befand, THIRY und WILLIGHAGEN (1963) ein Plattenepithelcarcinom der Mäuseportio. Alle konnten einen deutlichen ATP-ase-Aktivitätsabfall nachweisen. WACHSTEIN (1962) fand jedoch bei seinen Untersuchungen verschiedener menschlicher Carcinome (Mamma, Magen, Blase, Bronchus) ATP-ase-Aktivität, die in der Nähe der Zellmembran lokalisiert war. Aus diesen verschiedenen Ergebnissen dürfte man schließen, daß das verschieden rasche Wachstum der Tumoren bzw. deren Differenzierungsgrad für den unregelmäßigen Ausfall der ATP-ase in den malignen Geschwülsten die Ursache ist (HECKER, 1972). Erwähnung müßte an dieser Stelle auch noch die Beurteilung des Geschwulststromas finden. In den eigenen Untersuchungen war der Beurteilung der Tumorzellen mehr Gewicht beigelegt worden. HOLZNER und KAUFMANN (1965) beschreiben eine intensive Vermehrung der ATP-ase-Aktivität im Stroma maligner Geschwülste. Während sich im histologisch unveränderten Drüsengewebe außer den myoepithelialen Zellen und den Gefäßwandzellen des Stromas mit diesem Enzym praktisch keine Zellen darstellen, erscheint das Stroma der Mammacarcinome so intensiv dargestellt, daß keinerlei Strukturdetails mehr zu erkennen sind. HOLZNER und KAUFMANN (1965) deuten dies als einen Ausdruck funktioneller Aktivierung des Gewebes. Es bleibt die Frage offen, ob die intensivierte Enzymaktivität des Stromas einen besonderen Reizzustand

der Bindegewebszellen darstellt, der durch das invasiv destruierende Wachstum der Tumorzellen hervorgerufen ist.

Es wird immer wieder die Frage aufgegriffen, ob einige Mammatumoren von myoepithelialen Ursprung sind (HAGENAU, 1959). MURAD (1970) wies elektronenmikroskopisch die Anwesenheit der ATP-ase in scirrhösen Carcinomen nach und nimmt an, daß das scirrhöse Mammacarcinom aus myoepithelialen Zellen entsteht. AHMED (1974) fand bei den Tumorzellen eine variierende Aktivität an ATP-ase, starke Aktivität jedoch in den myoepithelialen Zellen. Elektronenmikroskopisch zeigten sie morphologische Veränderungen, die lichtmikroskopisch nicht gesehen worden waren : Der Kern war ovoid mit zarter Nuclearmembran und prominentem Nucleolus. Die cytoplasmatischen Prozesse zeigten beträchtliche Ausdehnung, und die Basalmembran stellte sich dar. Die myoepithelialen Zellen zeigten Ähnlichkeit mit den Fibroblasten, mit dem Unterschied, daß sie von einer Basalmembran umgeben waren. Die Anwesenheit von ATP-ase an der Plasmamembran von myoepithelialen Zellen läßt an die Möglichkeit denken, daß ATP-ase-positive Tumorzellen myoepithelialen Ursprungs sind. AHMED (1974) fand positive ATP-ase-Aktivität in scirrhösen Carcinomen, lokalisiert an der Plasmamembran.

Bei den intraductal wachsenden Carcinomen wies er auf die Integrität der myoepithelialen Zellschicht hin. Dies könnte einen prognostischen Wert besitzen, insofern, daß myoepitheliale Zellen

die Fähigkeit besitzen, sich in Fibroblasten umzuwandeln.

HÜBNER et al. (1971) fanden aktive myoepitheliale Zellen in Speicheldrüsentumoren, die nicht nur typische Myofilamente enthielten, sondern auch endoplasmatisches Retikulum. BUSCH (1969) berichtet über "aktive zarte Muskelzellen" im Bindegewebe von Mammacarcinomen, die wahrscheinlich modifizierte myoepitheliale Zellen waren.

Die s.Ph. ist in den Epithelien der Endstücke und des Gangsystems der normalen Brustdrüse in Form feiner Granula in diffuser Verteilung positiv. Dieser Befund ändert sich auch nichtwesentlich bei zunehmender Fibrosierung. HOLZNER und KAUFMANN (1965) konnten die gleichen Befunde erheben. In den Mastopathien mit ausgeprägter Cystenbildung entspricht der Befund der a.Ph. und ATP-ase. Interessant ist, daß eine sehr starke s.Ph.-Aktivität sowohl in Cysten mit onkocytärer Zellauskleidung als auch in Cysten mit einem flachen, atrophischen Epithel gefunden werden konnte. Bei den Fibroadenomen fiel auf, daß dort, wo der fibroadenomentöse Anteil vorherrschend war, die Reaktion völlig negativ war. JENSEN (1970) konnte bei seinen Befunden im Gegensatz zur a.Ph. bedeutend weniger Reaktionszonen finden, bei den Fibroadenomen wie bei den Carcinomen.

Bei allen untersuchten Carcinomen konnte man unabhängig vom histologischen Bau die gleiche histochemische Reaktion sehen : In den Tumorzellen fanden sich feingranuläre Präzipitate häufig in unmittelbarer Umgebung der Zellkerne. Auffällig war eine feingranuläre Reaktion des Stromas, wobei es sich wahrscheinlich um

Histiocyten oder auch Fibroblasten handelte. Es darf hier die Frage wiederholt gestellt werden, ob die Reaktion des Tumorstromas als Zeichen einer malignen Entartung angesehen werden kann (JENSEN, 1970). Bestimmt jedoch stellt sie eine spezifische Reaktion des Tumorgewebes dar (JENSEN, SCHIODT, 1971), ähnlich wie bei der a.Ph.

WANDREY (1961) und RUTENBERG und SELIGMAN (1957) weisen darauf hin, daß oft deutliche Aktivitätsunterschiede in den verschiedenen Präparaten sowie in ein und demselben Schnitt bei der s.Ph. vorhanden waren, ohne daß Gesetzmäßigkeiten zu erkennen sind.

Die LAP zeigt bei der histologisch unveränderten Brustdrüse und den Mastopathien, bei denen die Fibrose im Vordergrund steht, in den Epithelien der Drüsenendstücke und des Gangsystems eine feingranuläre Reaktion. Im Bindegewebe sind die Fibroblasten schwach positiv. Bei den Mastopathien mit ausgeprägter Cystenbildung entspricht der Befund ebenso dem obengenannten.

Bei den Fibroadenomen war deutlich positive Aktivität in feingranulärer Form zu sehen, jedoch nur in den adenomatösen Gewebsanteilen. Positiv stellen sich im bindegewebigen Anteil die Fibroblasten dar. CARR et al. (1968), BURSTONE (1956), MONIS et al. (1959) berichten, daß das Epithel von Fibroadenomen und Mastopathien starke LAP-Aktivität aufweist, jedoch in keinem Unterschied zum normalen Brustdrüsenepithel. Die Aktivität des Stromas erscheint bei den Fibroadenomen stärker. Die physiologische Signifikanz der starken epithelialen LAP-Aktivität der nor-

malen Brustdrüse ist nicht geklärt. Erwähnung sollte finden, daß der veränderte Hormonspiegel nach der Menopause der Frau mit einem Wechsel der epithelialen LAP-Aktivität der normalen Brustdrüse nicht verbunden ist (CARR et al., 1968). Dagegen fand HECKER (1972) im normalen Brustdrüsengewebe sowohl in den Epithelzellen der Drüsen und Milchgänge als auch im Bindegewebe eine geringe histochemisch darstellbare LAP-Aktivität. In den Fibroadenomen, Mastopathien und Gynäkomastien fand er in den proliferierten Milchgängen und -drüsen eine hohe LAP-Aktivität. Das Enzym war in den Epithelzellen der Drüsen und Milchgänge in der Zellperipherie lokalisiert. Das Bindegewebe zeigte im pericanaliculären Raum eine höhere Aktivität als in den übrigen Bereichen.

In den untersuchten Carcinomen war nur selten eine eindeutig positive Reaktion der LAP zu sehen. Es handelte sich um feingranuläre blau-violette Präzipitate, die diffus über das Cytoplasma der Zellen verteilt waren und den Kern aussparten. In den positiven Carcinomen waren alle Tumorzellen positiv. Eine Bevorzugung des Randbereiches mit den infiltrativ wachsenden Zellen war nicht zu erkennen.

Dem widerspricht HECKER (1972), der eine besonders hohe LAP-Aktivität in infiltrierend wachsenden Tumorzellen feststellen konnte, in denen immer in der Zellperipherie eine starke Granulierung anzutreffen war. Im Tumorstroma fand sich eine mittelstarke bis starke Aktivität der LAP in Form einer etwas ungleichmäßigen Granulation. Die erhöhte LAP-Aktivität in der Infiltra-

tionszone der Tumoren könnte als Ausdruck einer stark proteolytischen Aktivität der Tumorzellen angesehen werden (HECKER, 1972). Es ist nun die Frage, wie das invasive Tumorstadium überhaupt erklärt werden soll. Dazu gibt es mehrere Erklärungsmöglichkeiten.

HAMPERL (1960) glaubt, daß der bösartige Tumor durch seinen Wachstumsdruck zu einer Kompression des ortsständigen Gewebes führt. Dabei wird das Wirtsgewebe von seiner Haupternährungsbasis abgeschnitten, es kommt zur Nekrose und zuletzt wird es von den Tumorzellen infiltriert und abgebaut. Durch eine in Geschwulstnähe bestehende Begleitentzündung wird die Ausdehnung des malignen Tumors gefördert (HAMPERL, 1966, 1967). Elektronenmikroskopische Untersuchungen von DAVID und MANGAKIS (1963) ergaben, daß die Ausbreitung der Tumorzellen im wesentlichen unter der Wirkung eines als "Spreading factor" bezeichneten Enzyms zustande kommt. Unter dessen Einfluß kommt es zu einer Lockerung der Protein-Mukopolysaccharid-Bindung bzw. einer enzymatisch bedingten Depolymerisation dieser Strukturen (HAMPERL, 1951, 1960; PROBST, 1956; DAVID und MANGAKIS, 1963). Auch SYLVEN und Mitarb. (1967) faßten die in der Infiltrationszone der Tumoren gefundene erhöhte LAP-Aktivität als Ausdruck einer starken proteolytischen Aktivität des Tumors auf. MONIS et al. (1959 a), FISCHER und GEDIGK (1959), WATTENBERG (1959 a u. b), WACHSTEIN u. Mitarb. (1962), NACHLAS und HANNIBAL (1961), PLANTEYDT und WILLIGHAGEN (1965) und MOHR (1967 a u. b) konnten

auch in schleimbildenden Carcinomen wie im Epithel von Magen-, Colon-, Gallengangs- und Mammacarcinomen eine starke LAP-Aktivität beobachten. Bei Ovarialcarcinomen (BLACKWOOD u. Mitarb., 1965) und im Carcinom des Corpus uteri (PFLEICHERER, 1968) fand sich LAP-Aktivität, die jedoch in den einzelnen Tumorbezirken unterschiedliche Intensität hatte. BURSTONE (1956) und GLENNER u. Mitarb. (1959) haben eine erhöhte LAP-Aktivität im Tumorstroma festgestellt. GLENNER u. Mitarb. (1959) wiesen auf eine fehlende Aktivität in den Zellen bösartiger menschlicher Tumoren trotz deutlicher Stromareaktion hin. HECKER (1972) fand in Mammatumoren eine verhältnismäßig hohe LAP-Aktivität im Tumorstroma, die aber unabhängig vom Grad der entzündlichen Reaktion war. FUHRMANN (1961) konnte eine besonders starke LAP-Aktivität im Bindegewebe von Plattenepithelcarcinomen des Collum uteri beobachten. BRAUN-FALCO (1957) sowie TAKI u. Mitarb. (1966) sind der Ansicht, daß die Enzymaktivität im Bindegewebe von der Entzündung abhängt, für MONIS u. Mitarb. (1959 a) und FISCHER und GEDIGK (1959) ist die LAP-Reaktion jedoch Zeichen einer fibroblastischen Aktivität und somit Ausdruck einer Abwehrreaktion des Organismus. HECKER (1972), der bei den infiltrativ wachsenden Mammacarcinomen am Tumorrandbezirk eine hohe LAP-Aktivität festgestellt hat, deutet dies als erhöhte Stoffwechselaktivität der Zellen des Tumorrandes. Er vermutet eine enge Beziehung zwischen der Wirkung des proteolytischen Enzyms LAP und dem destruktiven Prozeß maligner Tumoren, da die erhöhte Aktivitätszone gerade zwischen Tumor und Wirtsgewebe lag.

Die Vermutung wird dadurch gestützt, daß an den in enger Berührung mit den Tumorzellen befindlichen Muskelfasern lichtmikroskopisch eine Verquellung, Homogenisierung und Vesikulierung des Myoplasmas zu erkennen war. Die hohe LAP-Aktivität in der Invasionszone eines Tumors könnte also als Ausdruck einer enzymatisch-lytischen Wirkung infiltrierender Tumorzellen angesehen werden (HECKER, 1972).

Wenngleich diese Ergebnisse in den eigenen Untersuchungen nicht so eindeutig zum Vorschein kamen, scheint es doch wichtig zu sein, die Ergebnisse und Deutungen der genannten Autoren über die LAP-Aktivität an dieser Stelle einzufügen.

Die U.E. stellte sich bei histologisch unveränderter Brustdrüse und Mastopathia chronica fibrosa et cystica gleich dar. Die Reaktion war in den Endstücken und dem Gangsystem diffus schwach positiv, jedoch war die Reaktion in den verschiedenen Präparaten nicht einheitlich. In den Fibroadenomen ist eine Reaktion nur in den adenomatösen Gewebsteilen, wie bei der LAP, zu sehen, und zwar in feingranulärer Form. Die Fibroblasten erschienen deutlich positiv. In einigen der untersuchten Carcinome stellte sich die U.E. in allen Tumorzellen dar in diffuser Verteilung über das Cytoplasma mit Aussparung der Kerne. In allen anderen Carcinomen war die U.E.-Aktivität fleckförmig positiv. Es ist interessant, daß es sich dabei meist um Tumorzellen oder Tumorzellverbände handelt, die am Tumorrand lagen, dort, wo das Carcinom infiltrativ in die Umgebung vorwuchs. Die Wahrscheinlich-

keit besteht, daß man sehr viel häufiger eine fleckförmige Aktivität finden würde, wenn man systematisch die Tumorränder untersuchen würde, wo das Carcinom infiltrierend in das Fett- und Bindegewebe einwächst. Dies könnte man dann als charakteristisches Malignitätszeichen deuten.

Eine Zusammenschau der vorliegenden Befunde zeigt, daß die Dysplasien und das Fibroadenom das Enzymmuster des nicht krankhaft veränderten, nicht laktierenden Brustdrüsenparenchyms weitgehend kopieren. Die Unterschiede bei den verschiedenen Mastopathieformen scheinen lediglich quantitativer Natur zu sein. Demgegenüber zeigt das Enzymmuster der Carcinome echte qualitative Unterschiede, die am deutlichsten bei der Darstellung der alkalischen Phosphatase (a.Ph.), der Adenosintriphosphatase (ATPase) und der unspezifischen Esterase (U.E.) hervortreten. Die Unterschiede sind besonders deutlich beim Vergleich der Reaktion der a.Ph. in proliferierenden Mastopathien und in der Papillomatose mit sklerosierender Adenose mit der Reaktion in den Carcinomen. Während bei allen gutartigen Dysplasien entsprechend der Myoepithelproliferation immer eine sehr starke a.Ph.-Reaktion nachweisbar ist, ist die Reaktion in fast allen Carcinomen negativ oder nur in einzelnen schwach positiv. Gerade dieser Befund weist auf die Möglichkeit einer differentialdiagnostischen Hilfe bei Schwierigkeiten in der Abgrenzung von gutartigen Epithelproliferationen gegenüber Carcinomen hin.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Mit Hilfe enzymhistochemischer Methoden wurde das Verteilungsmuster der alkalischen Phosphatase (a.Ph.), der Adenosintriphosphatase (ATP-ase), der sauren Phosphatase (s.Ph.), der Leucinaminopeptidase (LAP) und der unspezifischen Esterase (U.E.) an 70 Probeexzissionen bei folgenden Krankheitsbildern untersucht:

Mastopathia chronica fibrosa et cystica, Fibroadenome, Carcinome und Gynäkomastien.

Bei der Mastopathia chronica fibrosa et cystica, bei der die Fibrose im Vordergrund stand, entsprach bei allen Enzymen der Befund ungefähr dem an histologisch unverändertem Drüsengewebe. Bei der a.Ph. und ATP-ase fand sich eine positive Reaktion in den Drüsenendstücken, was der Lokalisation der Myoepithelzellen entspricht. Bei der s.Ph. und LAP waren die Epithelien der Endstücke und des Gangsystems in Form feiner Granula, bei der U.E. diffus schwach positiv. Bei den Mastopathien, bei denen die Cystenbildung im Vordergrund stand, konnte man bei der a.Ph., ATP-ase und s.Ph. nach dem Reaktionsausfall zwei Cystenformen trennen. In Mastopathien mit ausgeprägter Epithelproliferation war die Aktivität der a.Ph. und ATP-ase durchweg stark positiv. Bei Mastopathien mit Papillomatose und sklerosierender Adenose waren die a.Ph. und ATP-ase in allen Bezirken, in denen Zell-

proliferationen zu erkennen waren, stark positiv. Die s.Ph. zeigte keinerlei Aktivität. Die LAP und U.E. zeigten schwache Aktivität.

Bei den untersuchten Fibroadenomen war die Aktivität der a.Ph. und ATP-ase an der Basis der adenomatös proliferierten Drüsen-schläuche zu finden. Die s.Ph., LAP und U.E. waren in den adenomatösen Gewebsanteilen deutlich positiv.

Bei der Gynäkomastie zeigten alle Enzyme stark positive Reaktion im Bereich der Epithelien des Gangsystems.

Bei den untersuchten Carcinomen waren bei der a.Ph. nur drei Carcinome positiv. Es handelte sich um ein Adenocarcinom, ein kleinzelliges Carcinom mit überwiegend scirrhösem Wachstum, ein großzelliges Carcinom mit überwiegend medullärem Wachstum. Auch bei der ATP-ase zeigten nur wenige Tumorzellen eine positive Reaktion in unterschiedlicher Form. Die s.Ph. zeigte bei allen untersuchten Tumoren unabhängig vom histologischen Bau eine feingranuläre Reaktion. Die LAP und U.E. zeigten nur in wenigen Fällen eine positive Reaktion.

6. A N H A N G

6.1 LITERATURVERZEICHNIS

1. AHMED, A.:
The Myoepithelium in human breast carcinoma.
J. Path, 113, 129 - 135 (1974)
2. ALLBACH, G.:
Histochemische Untersuchungen über das Verbreitungsmuster und circadiane Verhalten von Darm-schleimhautenzymen erwachsener männlicher Ratten.
Med. Diss. Mainz 1972.
3. AUERBACH, W.M.:
Histochemistry of hydrolytic and oxydative enzymes in experimental skin carcinoma of the mouse.
Cancer Res. 24, 937 - 946 (1964).
4. BÄSSLER, R., A. SCHÄFER u. S. PAEK:
Elektronenmikroskopische und histochemische Untersuchungen zur Morphologie und Funktion myoepithelialer Zellen.
Verh. dtsh.Ges.Path. 51, 301 - 308 (1967).
5. BLACKWOOD, C.E., L. MANDL u. M.E. LONG:
Proteolytic enzymes and their inhibitors in human gynecological tumors.
Amer. J. Obstet. Gynec. 91, 419 - 429 (1965)
6. BRAUN-FALCO, O.:
Über die Histotopographie der Amino-peptidase bei Hauttumoren.
Klin. Wschr. 35, 50 - 51 (1957).
7. BURSTONE, M.S.:
Enzyme Histochemistry and its Application in the Study of Neoplasms¹.
J. nat. Cancer Inst. (New York) 16,
1149 - 1152 (1962).
8. BURSTONE, M.S.:
Histochemical demonstration of proteolytic activity in human neoplasm.
J. nat. Cancer Inst. 16, 1149 - 1161 (1956).

9. BUSCH, W.:
Elektronenmikroskopische Untersuchungen an
der Tumor-Bindegewebsgrenze beim Mammacarcinom
der Frau.
Virchow Arch. path. Anat. 346, 15 - 28 (1969).
10. BUTSCHAK, G.:
Die histochemische Darstellung der Aktivität
einiger Dehydrogenasen transplantabler Tumoren
im Vergleich mit den entsprechenden Normalge-
weben.
Acta biol. med. germ. 10, 636 - 649 (1963a).
11. CARR, A.J., S.W. EWEN u. C. SKINNER:
Histochemical Study of aminopeptidase activity
in the human breast.
Brit. J. Cancer 22, 714 - 716 (1968).
12. DAVID, H. u. N. MANGAKIS:
Zur Frage des invasiv-infiltrativen Wachstums
von Krebszellen.
Arch. Geschwulstforsch. 22, 92 - 105 (1963).
13. DEIMLING, O.H. v.:
Die Darstellung phosphatfreisetzender Enzyme
mittels Schwermetall-Simultan-Methoden.
Histochemie 4, 48 - 55 (1964).
14. DEMSEY, E.A., H. BUNLING u. G.B. WILCOXI:
Observations on the chemical cytology of the
mammary gland.
Amer. J. Anat. 81, 309 - 341 (1947).
15. FANGER, H. u. B.E. BARKER:
Histochemistry of breastdisease.
A.M.A. Arch. Path. (Chicago) 67, 293 - 305 (1959).
16. FISCHER, R. u. P. GEDIGLE:
Über das Verhalten der Leucinaminopeptidase-
Aktivität in Carcinomen des Menschen.
Naturwissenschaften 46, 433 - 434 (1959).
17. FUHRMANN, K.:
Histochemische Beobachtungen über Leucin-
aminopeptidaseaktivität bei Kollumcarcinomen.
Zbl.Gynäk. 83, 213 - 219 (1961).
18. GLENNER, G.G., M.S. BURSTONE u. D.B. MEYER:
A Study of aminopeptidase activity in the
stroma of neoplastic tissue. With a com-
parison of histochemical techniques.
J. nat. Cancer Inst. 23, 857 - 872 (1959).

19. GÖSSNER, W.:
Histochemischer Nachweis hydrolytischer Enzyme mit Hilfe der Azofarbstoffmethode.
Histochemie 1, 48 - 96 (1958).
20. GOMORI, G.:
Microtechnical demonstration of phosphatase in tissue sections.
Proc. Soc. exp. Biol. (New York) 42,
23 - 26 (1939).
21. GOMORI, G.:
Histochemical demonstration of sites of choline esterase activity.
Proc. Soc. exp. Biol. (New York) 68,
354 - 358 (1948).
22. GUTH, L. u. F.J. SAMAHA:
Procedure for the histochemical demonstration of actomyosin ATP-ase.
Exp. Neurol. 28, 365 - 367 (1970).
23. HAGENAU, F.:
Les myofilaments de la cellule myoepitheliale.
Etude au microscope électrique.
C. R. Acad. Sc. (Helsinki) 249, 182 - 186 (1959).
24. HAMPERL, H.:
Ausbreitung und Wachstum der Tumoren.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 295, 22 - 40
(1960).
25. HAMPERL, H.:
Über das infiltrierende (invasive) Tumorstadium.
Untersuchungen am Carcinom und am sog. Carcinoma in situ.
Virchow Arch. path. Anat. 340, 185 - 205 (1966).
26. HECKER, D.:
Enzymhistochemische Untersuchungen zur Frage des invasiven Tumorstadiums.
Acta histochem. (Jena) 43, 132 - 152 (1972).
27. HOLZNER, J.H. u. F. KAUFMANN:
Histochemische Untersuchungen über das Verhalten der Phosphatasen bei der cystischen Mastopathie, beim Fibroadenom und Karzinom der menschlichen Brustdrüse.
Krebsarzt (Wien) 20, 185 - 192 (1965).

28. HÜBNER, G., H.J. Klein u.a.:
Role of myoepithelial cells in the development of salivary glandtumors.
Cancer (Philadelphia) 27, 1255 - 1260 (1971).
29. JENSEN, H.:
Fibroadenomatosis and breast carcinoma.
Acta path. microbiol. Scand (A)
78, 421 - 431 (1970).
30. JENSEN, H. u. T. SCHIODT:
Stromal Response in Breast Carcinoma and
Fibroadenomatosis, estimated by the aid of
alkaline phosphatase activity.
Acta path. microbiol. Scand. (A)
79, 321 - 339 (1971).
31. KOELLE, G.B. u. J.S. FRIEDENWALD:
A histochemical method for localizing
cholinesterase activity.
Proc. Soc. exp. Biol. (New York)
70, 617 - 622 (1949).
32. KUEZEVIC, M., S.KUEZEVIC-KRIVAK u. B. RODE:
Die Aktivität von beta-Glucuronidase bei der
Epithelproliferation der Milchdrüse, bes.
beim Carcinom.
Verh. dtsch. Ges. Path. 57, 409 - 411 (1973).
33. MEIER-RUGE, M.:
Die diagnostische Bedeutung des Sexchromatin-
gehaltes in Relation von Enzymhistochemie,
DNA-Gehalt und Mitoseindex beim Mamma-Ca.
Verh. dtsch. Ges. Path. 50, 330 - 335 (1966).
34. MEIER-RUGE, W., S.MC FADDEN u. K. ZEHNDER:
The value of histochemical demonstration of
monamine oxidase in experimental pharmacology
and its correlation with biochemical deter-
mination of monamine oxidase activity.
Med. Pharmacol. exp. (Basel) 14, 152 - 160 (1966).
35. MEIER-RUGE, W.:
Incubationmedia for routine laboratory work
on enzyme histochemistry.
Beitr. Pathol. 144, 409 - 431 (1971).

36. MIKA, H.:
Histochemische Untersuchungen über das Verteilungsmuster und cicadiane Verhalten hydrolytischer Enzyme der Darmschleimhaut.
Med. Diss. Mainz 1972.
37. MOHR, H.-J.:
Über die Beziehungen zwischen der Amino-peptidase (LAP) in Tumorzellen und ihre Bedeutung beim destruierenden Tumorstadium.
Krebsbekämpf. 6, 110 - 120 (1967a).
38. MOHR, H.-J.:
Die L-Leucinamino-peptidase (LAP) in Tumorzellen und ihre Bedeutung beim destruierenden Tumorstadium.
Frankfurt. Z. Path. 77, 107 - 124 (1967 a u. b).
39. MONIS, B., M.M. NACHLAS u. A.M. SELIGMAN:
Study of leucine amino-peptidase in neoplastic and inflammatory tissues with a new histochemical method.
Cancer (Philadelphia) 12, 601 - 608 (1959 a).
40. MONIS, B. u. A.M. RUTENBERG:
Alkaline Phosphatase Activity in neoplastic and inflammatory tissues of man.
Cancer (Philadelphia) 13, 538 - 540 (1960).
41. MURAD, T.M.:
Histochemical differentiation of human breast cancers.
Amer. J. Path. 59, 40 - 46 (1970).
42. NACHLAS, M., D.G. CRAWFORD u. A. SELIGMAN:
The histochemical demonstration of leucine amino-peptidase.
J. Histochem. Cytochem. 5, 264 - 276 (1957).
43. NACHLAS, M.M. u. M.J. HANNIBAL:
Histochemical observations on the polyp-carcinoma sequence.
Surg. Gynec. Obstet. 112, 534 - 542 (1961).
44. PADYKULA, H.A. u. E.J. HERMANN:
The specificity of the histochemical method for adenosin triphosphatase.
J. Histochem. Cytochem. 3, 161 - 195 (1955).

45. PEARSE, A.G.E. u. J.L. REIS:
The histochemical demonstration of a
specific phosphatase.
Biochem. J. 50, 534 - 536 (1952).
46. PFLEIDERER, A.:
Histochemische Untersuchungen am Carcinom
des Corpus uteri.
Z. Krebsforsch. 70, 337 - 349 (1968).
47. PLANTEYDT, H.T. u. R.G.J. WILLIGHAGEN:
Enzyme histochemistry of gastric carcinoma.
J. Path. Bact. 90, 393 - 398 (1965).
48. PROBST, A.:
Über Stromaveränderungen in Hautgeschwüren.
Verh. dtsch. Ges. Path. 40, 338 - 341 (1956).
49. RECLUS, P.:
La maladie cystique des mamelles.
Rev. Chir. (Paris) 3, 761 (1883).
50. REINER, L., A.M. RUTENBERG u. A.M. SELIGMAN:
Histochemistry of breast disease.
Cancer (Philadelphia) 10, 563 - 576 (1957).
51. RUDOLF, G.:
Die Enzymhistochemie als funktioneller
Parameter in der mikroskopischen Anatomie.
Acta histochem. (Jena) 10, 293 - 325 (1960).
52. SCHUMACHER, H.H.:
Zur Topographie von Reduktionsorten im
Leberläppchen.
Verh. dtsch. Ges. Path. 40, 254 - 260 (1956).
53. SCHUMACHER, H.H.:
Histochemical distributionpattern of
respiratory enzymes in the liver lobule.
Science 125, 501 - 503 (1957).
54. SYLVEN, B. u. H. MALMGREN:
The histological distribution of proteinase
and peptidase activity in solid tumor
transplants.
Acta radiol. (Stockholm) 154, 1 - 224 (1957).
55. SYLVEN, B. u. J. BOIS:
Protein content and enzymatic assays of
interstitial fluid from some normal tissue
and transplantal mouse tumors.
Cancer Res. 20, 831 - 836 (1960).

56. SYLVÉN, B.:
Studies on the histochemical "leucine
aminopeptidase" reaction.
Histochemie 3, 341 - 353 (1963).
57. SYLVÉN, B. u. I. BOIS-SVENSSON:
Studies on the histochemical leucine amino-
peptidase reaction. IV. Chemical and histochemi-
cal characterization of the intracellular
and stromal LNA reactions in solid tumor
transplants.
Histochemie 4, 135 - 149 (1964).
58. SYLVÉN, B. u. B. HOLMBERG:
On the structure and biological effects of
a newly-discovered cytotoxic polypeptid in
tumor fluid.
Europ. J. Cancer 1, 199 - 202 (1965).
59. SYLVÉN, B.:
Mechanismus of invasion in cancer Ed. by
P. Denoix, Vol. 6,
Berlin- Heidelberg - New York, 47 - 60 (1967).
60. TAKI, I., H. IIJIMA u.a.:
Histochemistry of hydrolytic and oxidative
enzymes in the human and experimentally in-
duced adenocarcinoma of the endometrium.
Amer. J. Obstet. Gynec. 94, 86 - 100 (1966).
61. THIERY, M. u. R.G.J. WILLIGHAGEN:
An enzymatic-histochemical study of the
carpus uteri of the mouse.
Anat. Rec. 146, 263 - 279 (1963).
62. WACHSTEIN, M.:
Histochemistry of enzymes in tumors.
Handbuch der Histochemie, Stuttgart 1962,
Bd. 7/2, 73 - 153.
63. WANDREY, R.:
Fermenthistochemische Untersuchungen bei
Mastopathia fibrosa und Mamma-Ca.
Verh. dtsch. Ges. Path. 45, 125 - 128 (1961).
64. WATTENBERG, O.:
Über den Stoffwechsel der Tumoren.
Berlin 1926.

Herrn Professor Dr. A. Schäfer danke ich herzlich für
die Überlassung des Themas und die freundliche Unter-
stützung.

6.2 L E B E N S L A U F

Am 10. Mai 1950 wurde ich als zweites Kind des derzeitigen Leitenden Ministerialrats Paul Zimmermann und seiner Ehefrau Marianne, geb. Ecker, in Speyer am Rhein geboren. Ich besitze die deutsche Staatsangehörigkeit. Von 1957 bis 1961 besuchte ich die Grundschule in Speyer und trat 1961 in das Altsprachliche Gymnasium ein. Nach Versetzung meines Vaters nach Mainz im Jahre 1967 wurde ich Schülerin des dortigen Rabanus-Maurus-Gymnasiums, an dem ich 1969 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1970 begann ich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz das Medizinstudium. Am Ende des Sommersemesters 1971 legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab und am Ende des Sommersemesters 1972 die ärztliche Vorprüfung. Auch die klinischen Semester absolvierte ich in Mainz.

Am 10.12.1975 bestand ich das medizinische Staatsexamen in Mainz. Meine Medizinalassistentenzeit begann ich am 1. Februar 1976 im St. Vincenz-Krankenhaus in Mainz.

Seit dem 3. März 1972 bin ich mit dem Assistenzarzt Dr. Uwe Klein verheiratet.

Anschrift: Brigitte K l e i n
 65 Mainz, Freiligrathstr. 14

